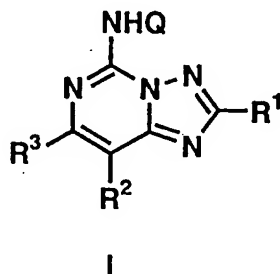




(51) 国際特許分類 C07D 487/04 // A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO98/42711 (43) 国際公開日 1998年10月1日(01.10.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01266 (22) 国際出願日 1998年3月24日(24.03.98) (30) 優先権データ 特願平9/69566 1997年3月24日(24.03.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)(JP/JP) 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 積木 浩(TSUMUKI, Hiroshi)(JP/JP) 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 Shizuoka, (JP) 島田純一(SHIMADA, Junichi)(JP/JP) 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里98-1 Shizuoka, (JP) 因間寛哲(IMMA, Hironori)(JP/JP) 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里355-9 Shizuoka, (JP) 中村明子(NAKAMURA, Akiko)(JP/JP) 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1064-11 Shizuoka, (JP) 野中裕美(NONAKA, Hiromi)(JP/JP) 〒411-0917 静岡県駿東郡清水町徳倉580-71 Shizuoka, (JP)	塩崎静男(SHIOZAKI, Shizuo)(JP/JP) 〒417-0852 静岡県富士市原田2162-9 Shizuoka, (JP) 市川俊司(ICHIKAWA, Shunji)(JP/JP) 〒419-0125 静岡県田方郡函南町肥田825 Shizuoka, (JP) 神田知之(KANDA, Tomoyuki)(JP/JP) 〒410-2114 静岡県田方郡菰山町南条859-15 Shizuoka, (JP) 桑名良寿(KUWANA, Yoshihisa)(JP/JP) 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1064-8 Shizuoka, (JP) 市村通朗(ICHIMURA, Michio)(JP/JP) 〒411-0041 静岡県三島市佐野見晴台1-31-14 Shizuoka, (JP) 鈴木文夫(SUZUKI, Fumio)(JP/JP) 〒411-0021 静岡県三島市富士見台18-4 Shizuoka, (JP) (81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-c]PYRIMIDINE DERIVATIVES (54)発明の名称 [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体 (57) Abstract [1,2,4]Triazolo[1,5-c]pyrimidine derivatives of general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, which exhibit antagonism against adenosine A _{2A} receptors and therefore are useful for the treatment or prevention of various diseases due to the hyperactivity of adenosine A _{2A} receptors (such as Parkinson's disease and senile dementia), wherein R ¹ is substituted or unsubstituted aryl or the like; R ² is hydrogen, halogeno, lower alkyl, substituted or unsubstituted aryl, or the like; R ³ is hydrogen, halogeno, XR ¹⁰ (wherein X is O or S; and R ¹⁰ is substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted aralkyl, lower alkyl, or hydroxylated lower alkyl) or the like; and Q is hydrogen or 3,4-dimethoxybenzyl. <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>		

(57)要約

アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有し、アデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症）に対する治療または予防に有用な一般式（I）



〔式中、 R^1 は置換もしくは非置換アリール等を表す。 R^2 は水素、ハロゲン、低級アルキル、置換もしくは非置換アリール等を表す。 R^3 は水素、ハロゲン、 XR^{10} （式中、 X はOまたはSを表し、 R^{10} は置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換芳香族複素環、置換もしくは非置換のアラルキル、低級アルキル、またはヒドロキシ低級アルキルを表す。）等を表す。 Q は水素または3,4-ジメトキシベンジルを表す。〕で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NO	ノールウェー		
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュー・ジーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア		

明細書

[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体

技術分野

本発明はアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を示し、アデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症、またはうつ病）に対する治療または予防に有用な新規な[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

アデノシンは A_{2A} 受容体を介して神経伝達物質の作用減弱（ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（European Journal of Pharmacology）168 巻、285 頁（1989 年））を示すことが知られている。従って、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬はパーキンソン病治療薬、抗痴呆薬あるいはうつ病治療薬等のアデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する各種疾患の治療薬または予防薬として期待される。さらに該拮抗薬は、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系等萎縮症、脳虚血、睡眠障害、虚血性心疾患、間歇性跛行症等の治療、症状改善効果を示すものと期待される。

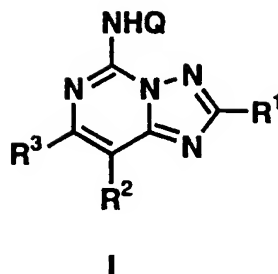
一方、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体は、利尿作用を有する化合物として特開昭 60-13792 号公報に、抗喘息作用を有する化合物として特開昭 60-56983 号公報に、さらに気管支拡張作用を有する化合物として、特開昭 59-167592 号公報に開示されている。

しかし、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体のアデノシン受容体拮抗作用およびその中枢神経系に対する作用は知られていない。

発明の開示

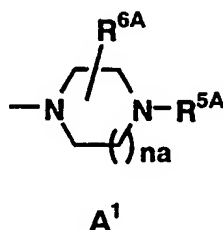
本発明の目的は、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有し、アデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、痴呆症、うつ病等）の治療および予防に有効な[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体を提供することにある。

本発明は、一般式 (I)

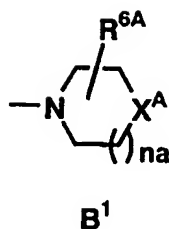


{式中、R¹は置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換芳香族複素環を表す。

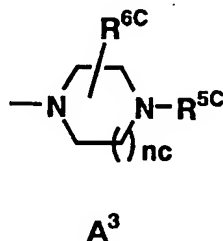
R²は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルカノイル、アロイル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換芳香族複素環、CHR^{4A}R^{4B}〔式中、R^{4A}は水素、ヒドロキシ、またはアリールを表し、R^{4B}はヒドロキシ、置換もしくは非置換アリールオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ホルミル、低級アルカノイル、ハロゲン、低級アルキルチオ、一般式 (A¹)



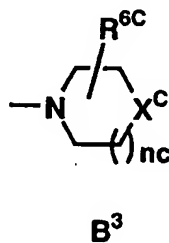
(式中、na は 0~3 の整数を表し、R^{5A}は水素、置換もしくは非置換低級アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換芳香族複素環、低級アルコキシカルボニル、ホルミル、低級アルカノイル、アロイル、または置換もしくは非置換のアラルキルを表し、R^{6A}は水素、低級アルキル、ハロゲン、またはヒドロキシを表す。)、一般式 (B¹)



(式中、na および R^{6A} は前記と同義であり、X^A はメチレン、酸素、硫黄、スルフィニル、またはスルホニルを表す。)、または NR^{7A}R^{8A} (式中、R^{7A} および R^{8A} は同一または異なって水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換芳香族複素環、置換もしくは非置換のアラルキル、アロイル、ホルミル、または低級アルカノイルを表す。)、ホルミル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、CONR^{9A}R^{9B} (式中、R^{9A} は水素または低級アルキルを表し、R^{9B} は水素、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換芳香族複素環、置換もしくは非置換のアラルキル、低級シクロアルキル、低級アルコキシ、または低級アルキルを表す。)、COA³ [A³ は一般式 (A³)

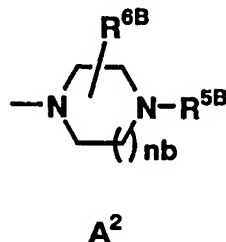


(式中、nc、R^{5C}、および R^{6C} は前記 na、R^{5A}、および R^{6A} とそれぞれ同義である。)、または COB³ [B³ は一般式 (B³)

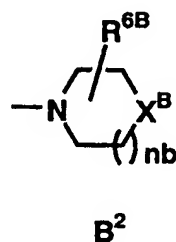


(式中、 R^{6C} 、および X^C は前記 na 、 R^{5A} 、および X^A とそれぞれ同義である。) を表す。) を表す。

R^3 は水素、ハロゲン、 XR^{10} (式中、 X は O または S を表し、 R^{10} は置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換芳香族複素環、置換もしくは非置換のアラルキル、低級アルキル、またはヒドロキシ置換低級アルキルを表す。)、一般式 (A^2)



(式中、 nb 、 R^{5B} 、および R^{6B} は前記 na 、 R^{5A} 、および R^{6A} とそれぞれ同義である。)、一般式 (B^2)



(式中、 nb 、 R^{6B} 、および X^B は前記 na 、 R^{5A} 、および X^A とそれぞれ同義である。)、または $NR^{7B}R^{8B}$ (式中、 R^{7B} 、 R^{8B} は前記 R^{7A} および R^{8A} とそれぞれ同義である。) を表す。

Q は水素または 3,4-ジメトキシベンジルを表す。) で表される [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を提供することができる。

式 (I) の各基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルキルチオ、低級シクロアルキル置換低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、置換もしくは非置換芳香族複素環置換低級アルキル、および低級アルコキシカルボニルのアルキル部分は、直鎖または分

岐状の炭素数 1~6 の、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられる。低級シクロアルキルは炭素数 3~8 の例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等があげられる。ハロゲンハフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を包含する。置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールオキシ、およびアロイルのアリール部分はフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等を包含し、置換もしくは非置換芳香族複素環は、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル等を包含する。置換もしくは非置換アラルキルは、炭素数 7~15 の、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等を包含する。

置換低級アルキルの置換基としては、同一または異なって置換数 1~3 の、例えばヒドロキシ、カルボキシ、低級シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、芳香族複素環基、低級アルキル置換芳香族複素環基、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルカノイル、アリール置換低級アルカノイル、アロイル、ホルミル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ビニル、スチリル、フェニルエチニル等が包含される。ここで低級シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニルの低級アルコキシ、アリール、アリールオキシのアリール、アラルキルオキシのアラルキル、芳香族複素環基、低級アルカノイルの低級アルキル、アロイルのアリール、およびハロゲンは前記と同義である。

アリール、芳香族複素環、およびアラルキルの置換基としては、同一または異なって置換数 1~3 の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ置換低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、芳香族複素環、ハロゲノアリー

ルオキシ、ハロゲンアラルキルオキシ、カルボキシ、カルバモイル、ホルミル、低級アルカノイル、アロイル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等を包含する。低級アルキルおよびヒドロキシ低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルカノイルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、アリールおよびアリールオキシ、ハロゲンアリールオキシ、アロイルのアリール部分は、前記アリールと同義であり、アラルキル、アラルキルオキシ、およびハロゲンアラルキルオキシのアラルキル部分は、前記アラルキルと同義であり、芳香族複素環は前記と同義であり、ハロゲンおよびハロゲン低級アルキル、ハロゲンアリールオキシ、ハロゲンアラルキルオキシのハロゲン部分は、前記ハロゲンと同義である。

以後、一般式 (I) で表される化合物を化合物 (I) と呼ぶ。他の式で表わされる化合物についても同様である。化合物 (I) の中で Q が 3,4-ジメトキシベンジルであるものは優れたアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有するだけでなく、化合物 (I) の中で Q が水素であるものの合成中間体としても有用であり、以後化合物 (IQ) と呼ぶ。一般式 (I) において Q が水素である化合物は必要に応じ化合物 (IH) と呼ぶ。

本発明中の好ましい化合物の例としては、一般式 (I) において Q が水素である化合物 (IH) があげられる。以下、化合物 (IH) における好適な例をあげてゆく。その中で R² が水素、低級アルカノイル、アロイル、CONR^{9A}R^{9B} (式中、R^{9A}、R^{9B} は前記と同義である。)、または CH₂R^{4B} (式中、R^{4B} は前記と同義である。) である化合物は好ましい例である。R¹ が置換もしくは非置換芳香族複素環である化合物も好ましく、中でもフリルであるものは好適である。また、R³ としては水素または A² (A² は前記と同義である。) である化合物が好ましい例としてあげられ、後者の中では nb が 1 であるものが好適である。

次に R¹、R²、R³ の組み合わせによりさらに好ましい化合物を例示することができる。R¹ が置換もしくは非置換芳香族複素環であり、R² が水素であり、かつ R³ が A² (A² は

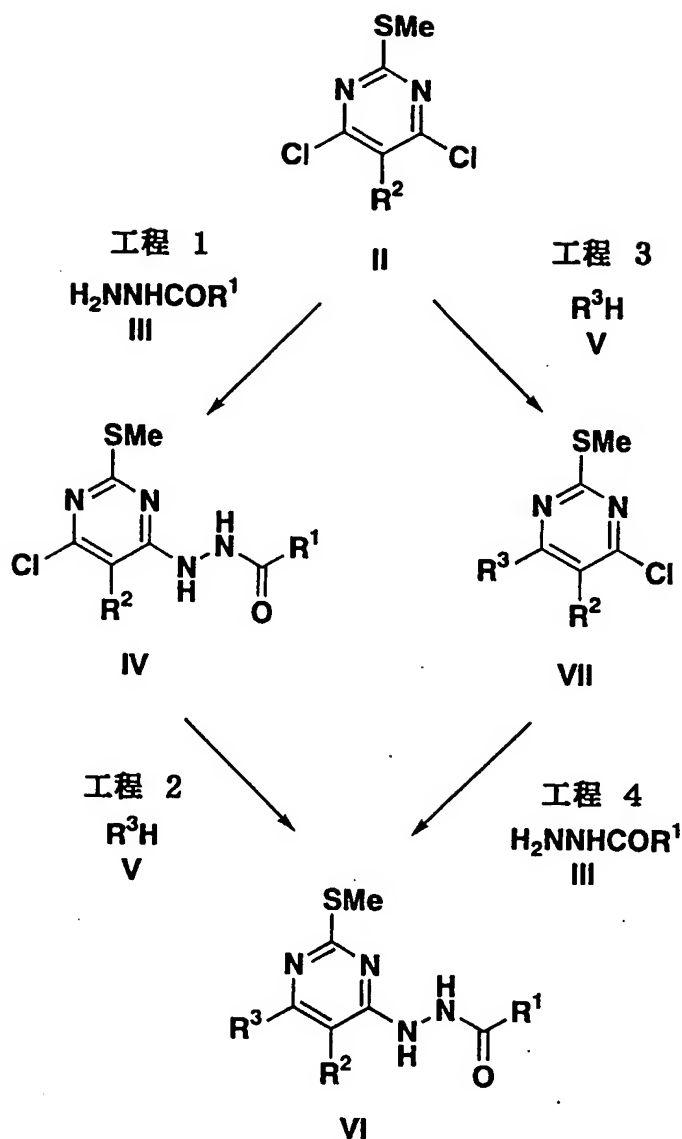
前記と同義である。)である化合物があげられ、中でも A^2 において nb が 1 であるものは好適である。この中で最も好ましい例は、 R^1 がフリルであり、 R^2 が水素であり、さらに A^2 において nb が 1 であり、 R^{6b} が水素であって、 R^{5b} がヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、置換もしくは非置換芳香族複素環、または置換もしくは非置換アラルキルである化合物である。 R^1 が置換もしくは非置換芳香族複素環であり、 R^3 が水素であり、かつ R^2 が低級アルカノイル、アロイル、 $CONR^{9a}R^{9b}$ (式中、 R^{9a} 、 R^{9b} は前記と同義である。)、または COA^3 (式中、 A^3 は前記と同義である。)である化合物も好適であり、中でも R^1 がフリルである化合物は好ましい。

化合物 (I) の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩、および酸付加塩等を包含する。化合物 (I) の薬理的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩等があげられ、アンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられ、薬理的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられる。

次に、化合物 (I) の製造法について説明する。

製造法 1

化合物 (IH) は化合物 (IQ) を経る次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、R¹、R²、および R³は前記と同義であり、Me はメチルを表し以後の式中においても同義である。)

工程 1

原料化合物 (II) は市販品 (アルドリッチ社製) を用いるか、または公知の方法 [ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー (Journal of Chemical Society) 383 頁 (1943 年)] もしくはそれに準じた方法により合成することができる。また、化合物 (III) は市販品 (アルドリッチ社製) を用いるか、または公知の方法 [新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 (II) 1221 頁 (丸善) (1977 年)] もしく

はそれに準じた方法により合成することができる。

化合物 (II) を反応に不活性な溶媒中、適当な塩基 1~3 当量、好ましくは 2 当量の存在下、1~5 当量、好ましくは 1~2 当量の化合物 (III) と通常、室温~200 °C で、好ましくは室温で 10 分~48 時間反応させることにより化合物 (IV) を得ることができる。不活性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン (以後 THF と略す。)、ジオキサン、ジエチレングリコール、N,N -ジメチルホルムアミド (以後 DMF と略す。)、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド (以後 DMSO と略す。)、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは THF または DMF が例示される。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8 -ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデック-7 -エン (以後、DBU と略す。)、ピリジン、N -メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等を用いることができ、好ましくは DBU が例示される。

工程 2

化合物 (IV) と 1 当量~大過剰量の化合物 (V) とを適当な塩基 0.1~3 当量、好ましくは 1.2 当量の存在下、無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、通常室温~200 °C で、好ましくは 100~150 °C で 10 分~48 時間反応させることにより化合物 (VI) を得ることができる。不活性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは DMF または THF が例示される。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N -メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等を用いることができ、好ましくは DBU が例示される。

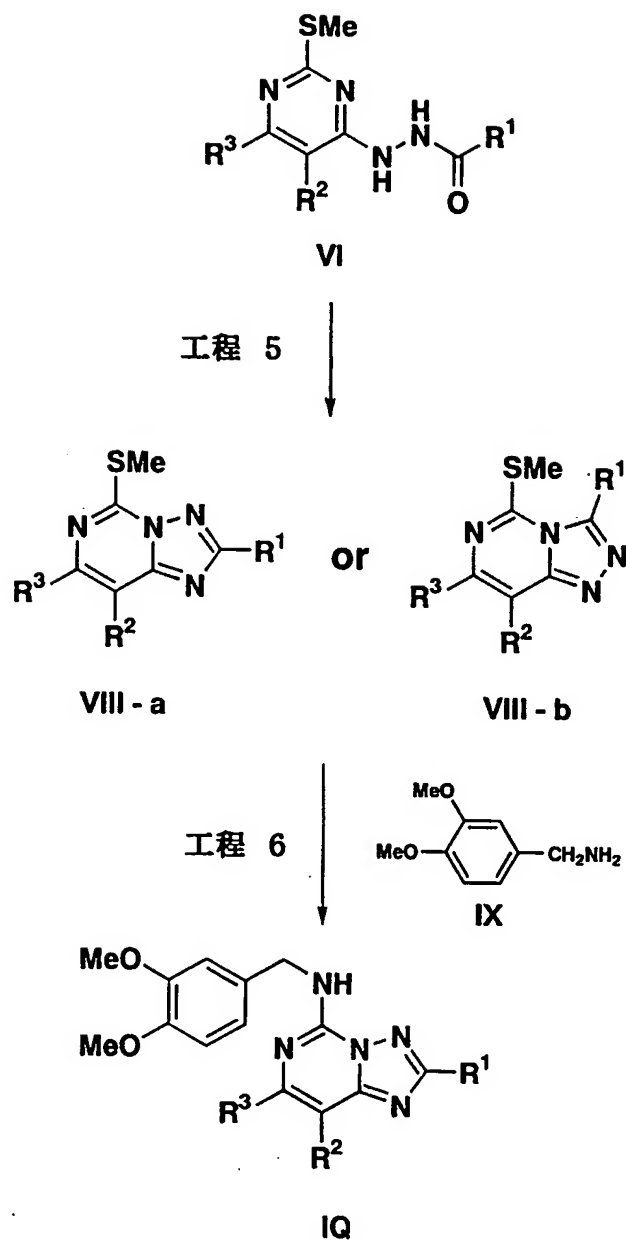
工程 3

化合物 (II) と 1~3 当量、好ましくは 1.2 当量の化合物 (V) を適当な塩基 1~3 当量、好ましくは 1.2 当量の存在下、無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、

通常 10~200 °C で、好ましくは 10~40 °C で 10 分~48 時間反応させることにより化合物 (VII) を得ることができる。不活性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは DMF または THF が例示される。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等を用いることができ、好ましくは DBU または 水素化ナトリウムが例示される。

工程 4

化合物 (VII) を反応に不活性な溶媒中、1~3 当量、好ましくは 1.2 当量の適当な塩基の存在下、1~3 当量、好ましくは 1.2 当量の化合物 (III) と通常 10~200 °C、好ましくは 90~100 °C で 10 分~48 時間反応させることにより化合物 (VI) を得ることができる。不活性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは DMF が例示される。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等があげられるが、好ましくは DBU が例示される。



(式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は前記と同義である。)

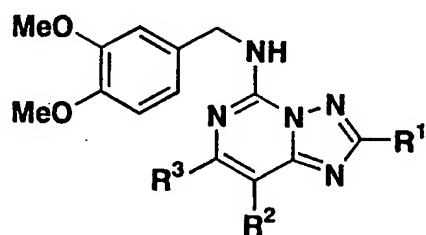
工程 5

化合物 (VI) を無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、2~100 当量のポリリン酸、ポリリン酸エチルエステル、またはポリリン酸トリメチルシリルエステル等の脱水縮合剤と共に、通常 10~200 °C、好ましくは 130~150 °C で 1~24 時間、好ましくは 4~7 時間反応させることにより化合物 (VIII-a) または (VIII-b) を得るこ

とができる。本反応における化合物 (VIII-a) の生成はディムロース転移反応 (Dimroth rearrangement) として知られる〔例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、33 巻、1231 頁 (1990 年) 参照〕。不活性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、フェニルエーテル等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはキシレンが例示される。

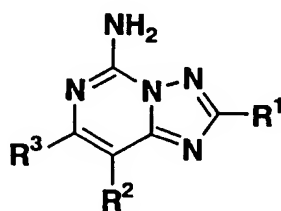
工程 6

化合物 (VIII-a) または (VIII-b) と 1~6 当量、好ましくは 3 当量のペラトリルアミン (IX) とを無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、通常 10~200 °C、好ましくは 130~150 °C で 10 分~24 時間反応させることにより化合物 (IQ) を得ることができる。本反応も工程 5 に記載したディムロース転移反応を伴う。不活性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは DMSO が例示される。



IQ

工程 7



IH

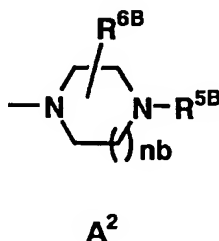
(式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は前記と同義である。)

工程 7

化合物 (IQ) を塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸性溶媒中、好ましくはトリフルオロ酢酸、またはトリフルオロ酢酸とトリフルオロメタンスルホン酸の混合溶媒中、通常 10～100 °C で 10 分～24 時間反応させるか、あるいは、塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸性溶媒中、好ましくはトリフルオロ酢酸中、1～10 当量、好ましくは 4 当量のアニソール、ジメトキシベンゼン、またはトリメトキシベンゼン、好ましくはアニソール存在下、1～50 当量、好ましくは 3～5 当量のトリフルオロメタンスルホン酸もしくは硫酸で通常 -20～80 °C、好ましくは 10～40 °C で 10 分～18 時間処理することにより化合物 (IH) を得ることができる。

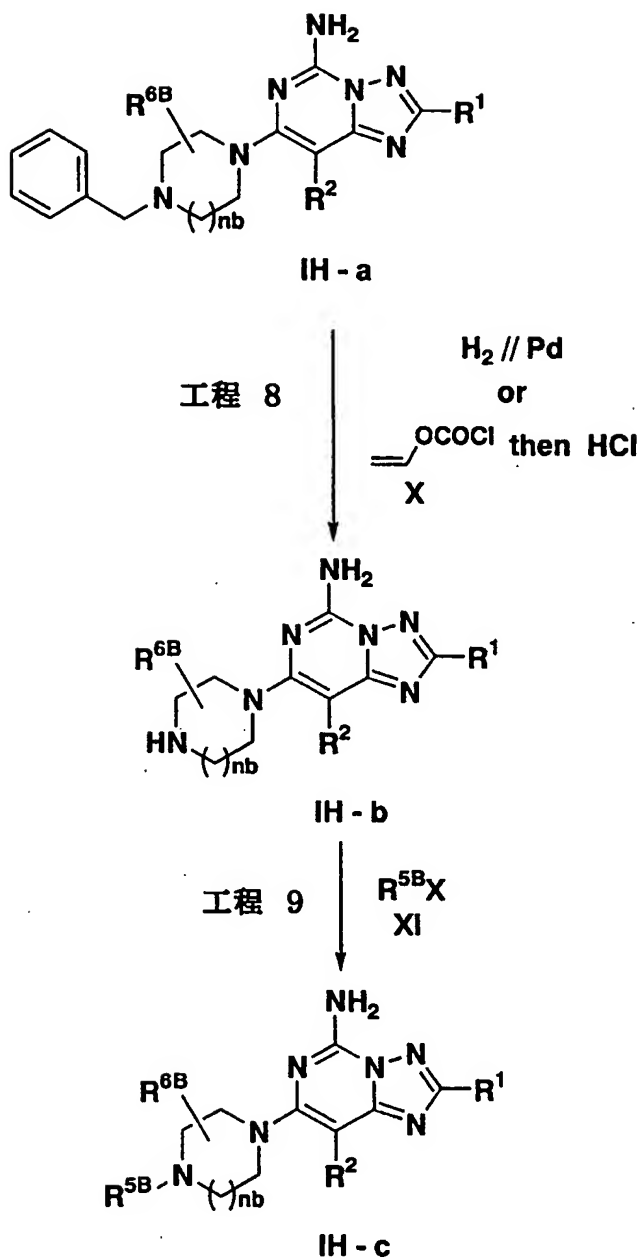
製造法 2

化合物 (IH) の中で、 R^3 が一般式 (A^2)



(式中、nb、 R^{5B} 、および R^{6B} は前記と同義である。)

で表され、 R^{5B} がベンジルである化合物 (IH-a) から、 R^{5B} が水素である化合物 (IH-b)、および R^{5B} が水素でない化合物 (IH-c) は次の工程に従っても製造することができる。



(式中、nb、R¹、R²、R^{5B}、および R^{6B}は前記と同義である。)

工程 8

工程 7 で得られる化合物 (I) のうち R³ が一般式 (A²) で表される化合物 (IH-a) を反応に不活性な溶媒中、通常 0~100 °C、好ましくは 10~40 °C で 1~5 当量、好ましくは 1.2 当量のクロロ炭酸ビニル (X) と 10 分~24 時間反応させた後、1~4 mol/l の塩化水素を含有する反応に不活性な溶媒中、通常 0~100 °C、好まし

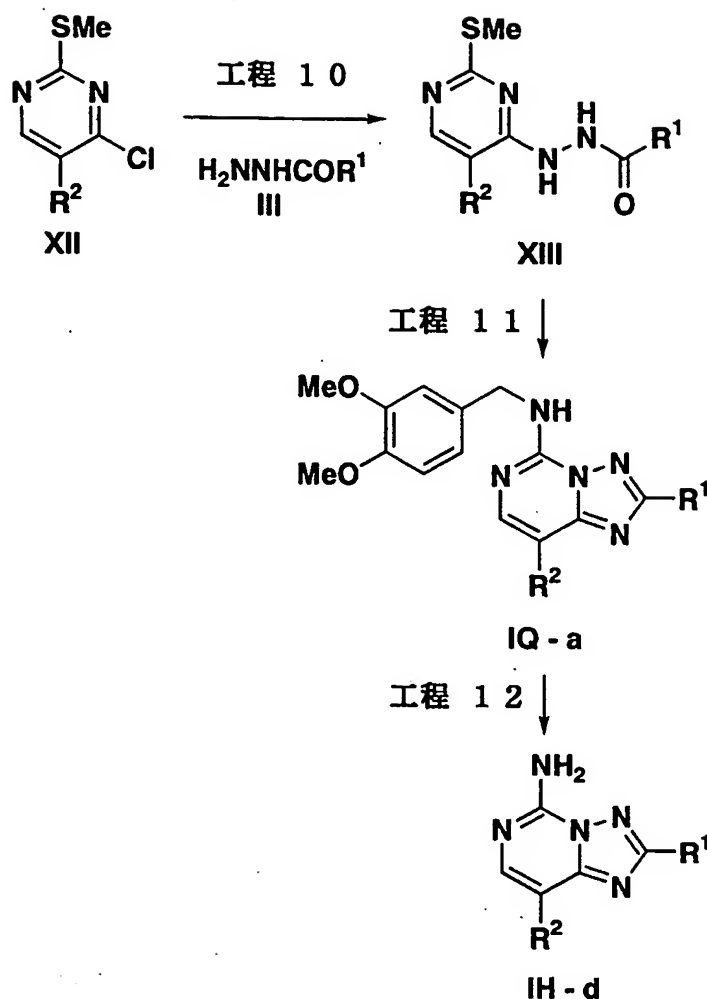
くは 10~40 °C で 10 分~24 時間処理することにより化合物 (IH-b) を得ることができる。この場合、クロロ炭酸ビニル (X) との反応に用いる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、THF、DMF、ジエチルエーテル等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはクロロホルムが例示される。塩化水素による処理に用いる溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、酢酸エチル、ジオキサン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはメタノールが例示される。また、通常の接触還元条件に付すことによっても化合物 (IH-a) から化合物 (IH-b) を得ることができる。

工程 9

化合物 (IH-b) を反応に不活性な溶媒中、場合によっては 1~3 当量の適当な塩基の存在下、1~10 当量、好ましくは 1~2 当量の化合物 (XI) と通常 0~150°C、好ましくは 10~40 °C で、10 分~48 時間反応させることにより化合物 (IH-c) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、酢酸エチル、ヘキサン、アセトニトリル、ピリジン、DMF、ジメチルアセトアミド、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはピリジンまたは DMF が例示される。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができ、好ましくはトリエチルアミンが例示される。

製造法 3

化合物 (I) の中で R^3 が水素である化合物 (IQ-a) および化合物 (IH-d) は、次の工程によっても製造することができる。



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同義である。)

工程 10

化合物 (**XII**) (Aldrich 社製) を反応に不活性な溶媒中、適当な塩基 1~3 当量、好ましくは 1.2 当量の存在下、1~5 当量、好ましくは 1~2 当量の化合物 (**III**) と通常 10~200 °C で 10 分~48 時間反応させることにより化合物 (**XIII**) を得ることができる。不活性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは DMF または THF 等が例示される。適当な塩基としては、トリエチ

ルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等を用いることができ、好ましくは DBU が例示される。

工程 1 1

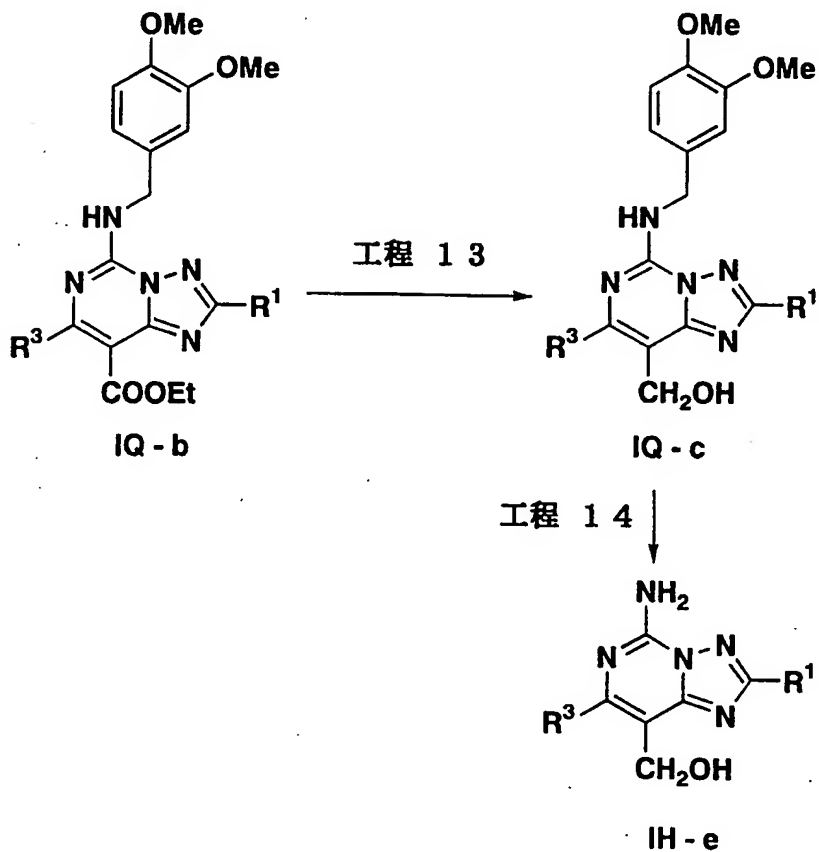
化合物 (XIII) から製造法 1 の連続する工程 5 および 6 と同様の工程により化合物 (IQ-a) を得ることができる。

工程 1 2

化合物 (IQ-a) から製造法 1 の工程 7 と同様の工程により化合物 (IH-d) を得ることができる。

製造法 4

化合物 (I) の中で、 R^2 が CH_2R^{4b} で表される化合物のうち R^{4b} がヒドロキシである化合物 (IQ-c) および化合物 (IH-e) は次の工程によっても製造することができる。



(式中、 R^1 および R^3 は前記と同義であり、Et はエチルを表し、以後の式中においても同義である。)

工程 13

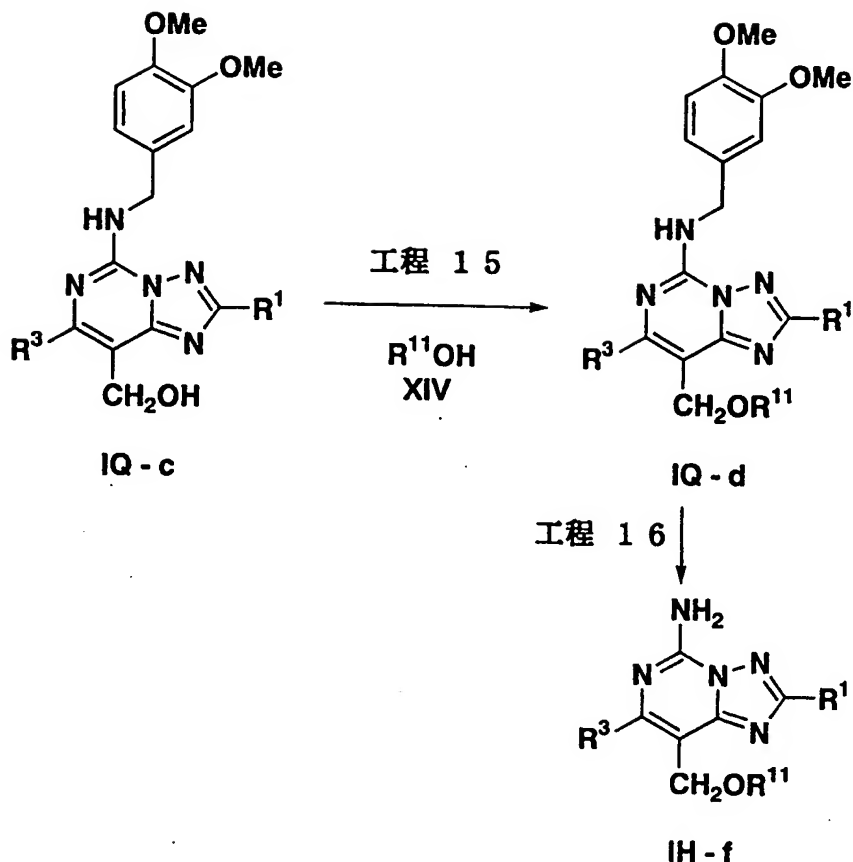
製造法 1、工程 6 で得られる化合物のうち、 R^2 がエトキシカルボニルである化合物 (IQ-b) を反応に不活性な溶媒中、通常 $-78 \sim 40$ °C で、2~4 当量の水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソプロピル水素化アルミニウムリチウム等の還元剤、好ましくはジイソプロピル水素化アルミニウムリチウムで 10 分~24 時間、好ましくは 1~3 時間処理することにより化合物 (IQ-c) を得ることができる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、テトラリン、エーテル、THF 等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはジクロロメタンが例示される。

工程 14

化合物 (IQ-c) を用い、製造法 1 の工程 7 と同様の工程により化合物 (IH-e) を得ることができる。

製造法 5

また、 R^{4b} が低級アルコキシ、置換もしくは非置換アリールオキシである化合物 (IQ-d) および化合物 (IH-f) は次の工程によっても製造することができる。



(式中、 R^1 および R^3 は前記と同義であり、 R^{11} は低級アルキルまたは置換もしくは非置換アリールを表す。)

工程 15

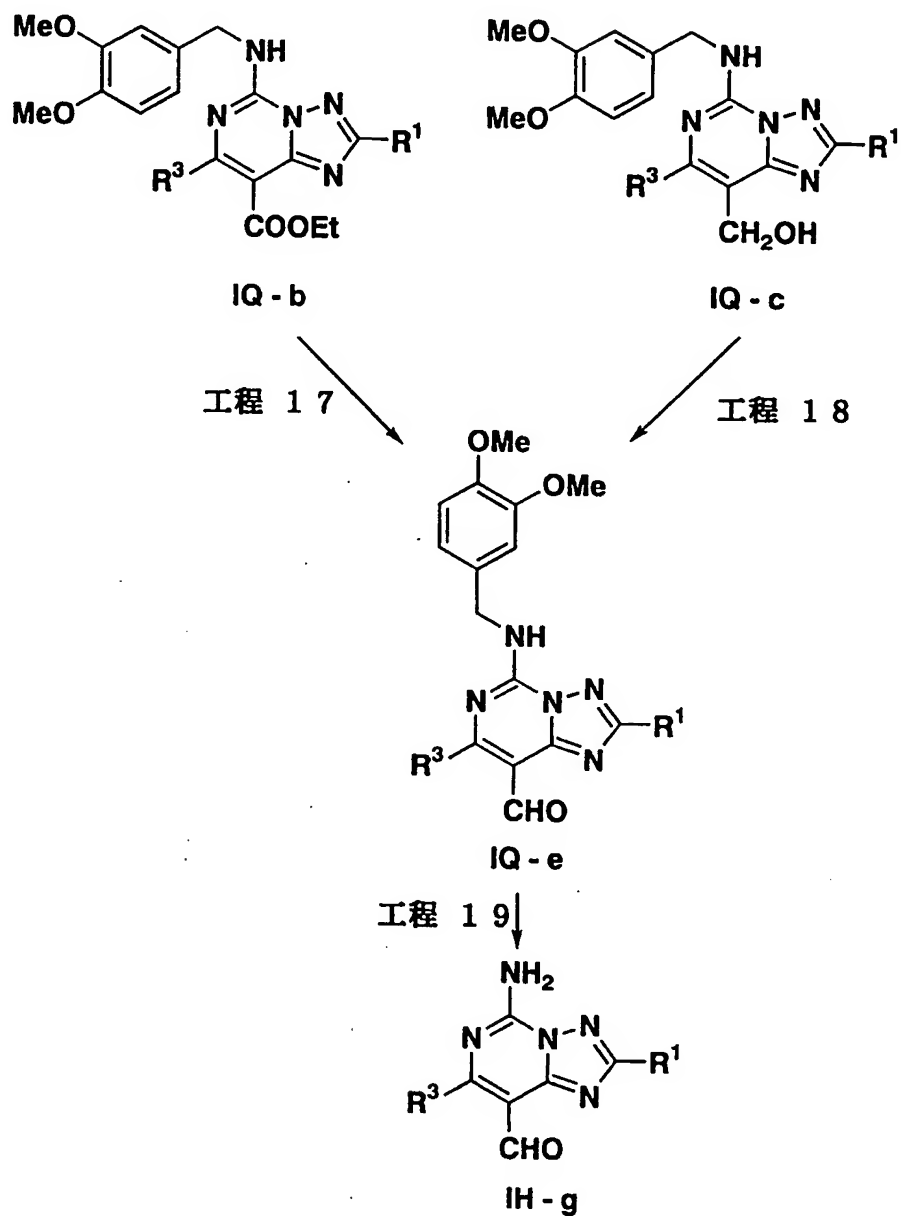
化合物 (IQ-c) を無溶媒、もしくは反応に不活性な溶媒中、1~1.5 当量のトリフェニルホスフィンおよび 1~1.5 当量のアゾジカルボン酸ジエチルエステルもしくはアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステルの存在下、1 当量の化合物 (XIV) と通常 0~40 °C、好ましくは 10~30 °C で 1~48 時間反応させることにより化合物 (IQ-d) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、例えば THF、ジオキサン、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは THF または N-メチルモルホリンが例示される。

工程 16

化合物 (IQ-d) を用い、製造法 1 の工程 7 と同様な工程により化合物 (IH-f) を得ることができる。

製造法 6

化合物 (I) の中で R^2 がホルミルである化合物 (IQ-e) および化合物 (IH-g) は次の工程によっても製造することができる。



(式中、 R^1 および R^3 は前記と同義である。)

工程 17

化合物 (IQ-b) を反応に不活性な溶媒中、通常 $-78 \sim 0$ °C で 10 分～24 時間、2～5 当量の水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、またはジイソプロピル水素化アルミニウムリチウム等の還元剤、好ましくは 2.5 当量のジイソプロピル水素化アルミニウムリチウムで処理することによって、化合物 (IQ-e) を得ることができる。還元剤と共に用いられる不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、メタノール、エタノール、テトラリン、エーテル、THF 等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはジクロロメタンが例示される。

工程 18

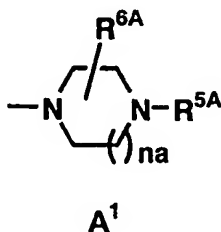
化合物 (IQ-c) を反応に不活性な溶媒中、1 当量～大過剰量の二酸化マンガ、クロム酸、ピリジニウムクロクロメート、ピリジニウムクロメート等の酸化剤、好ましくは 5～10 当量の二酸化マンガで、10 分～24 時間、好ましくは 3～6 時間処理することによって、化合物 (IQ-e) を得ることができる。酸化剤と共に用いられる不活性溶媒としては、水、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、酢酸、またはプロピオン酸を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはジクロロメタンが例示される。

工程 19

化合物 (IQ-e) を用い、製造法 1 の工程 7 と同様の工程によって化合物 (IH-g) を得ることができる。

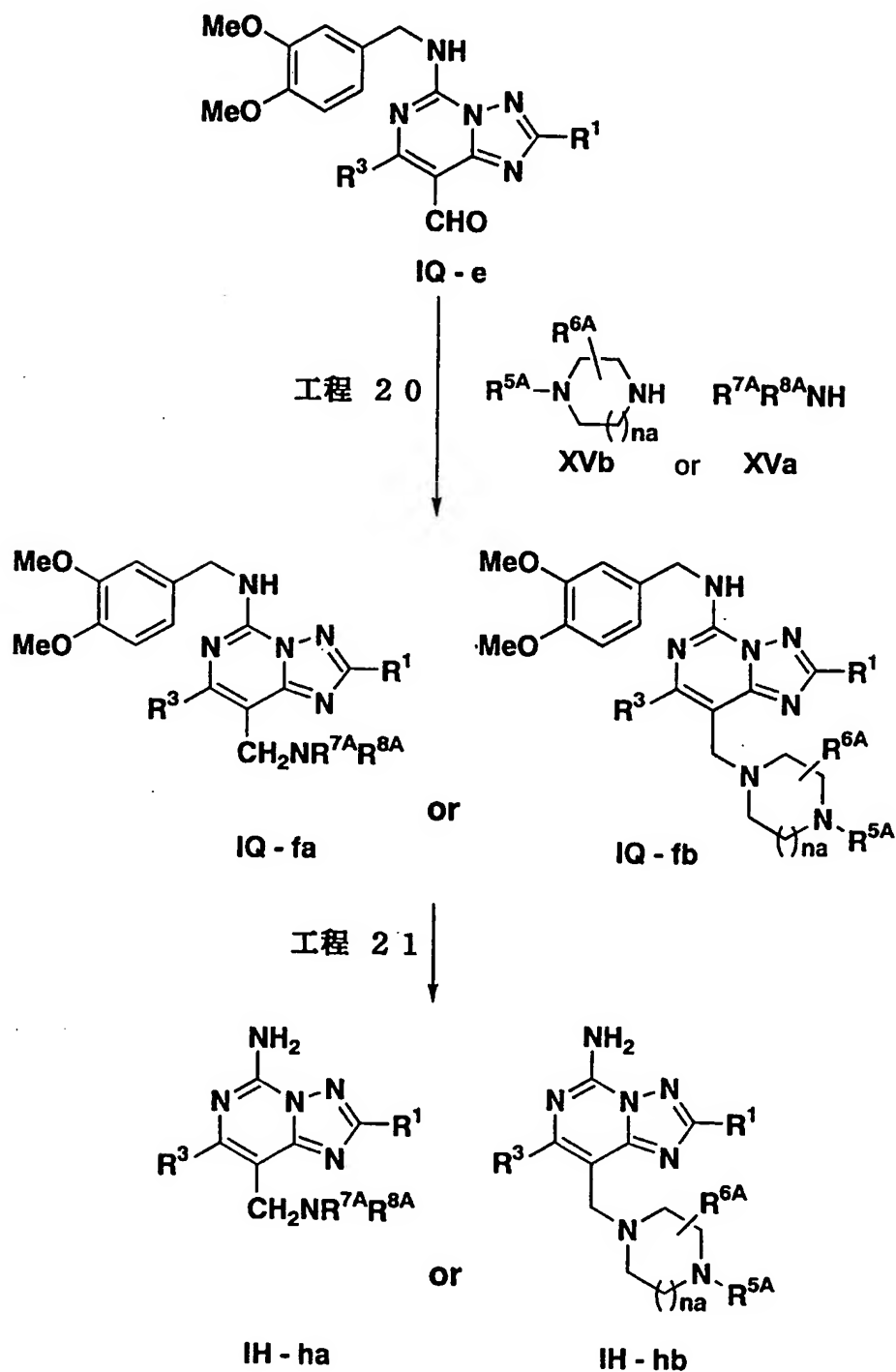
製造法 7

化合物 (IH) の中で R^2 が $CH_2NR^{7A}R^{8A}$ もしくは CH_2A^1



(式中、na、R^{5A}、および R^{6A}は前記と同義である。)

で表される化合物 (IH-ha) または化合物 (IH-hb) は次の工程によっても製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^3 、 na 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、および R^{8A} は前記と同義である。)

工程 20

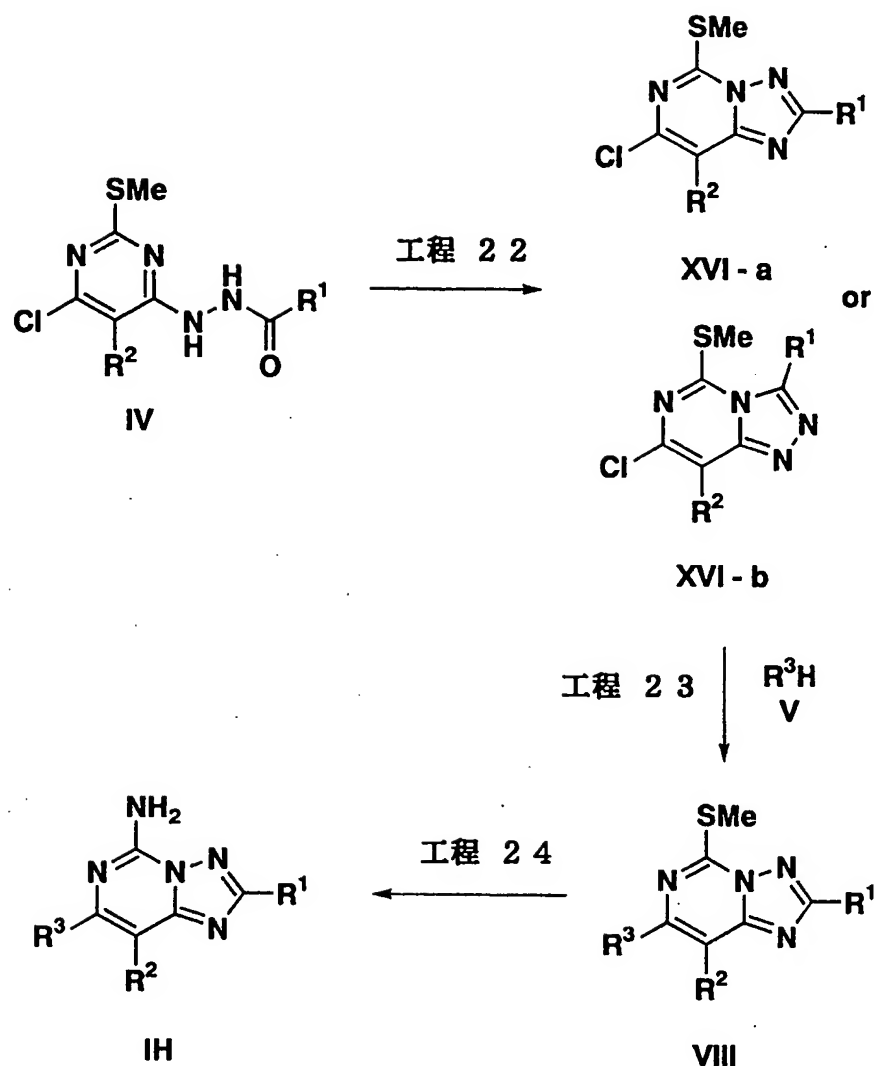
化合物 (IQ-e) を反応に不活性な溶媒中、1~3 当量、好ましくは 1~2 当量の化合物 (XVa) または化合物 (XVb) と 1~10 当量、好ましくは 1~3 当量の水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、またはシアン化水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤、好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムと共に通常 $-78 \sim 100$ °C で 10 分~24 時間、反応させることにより化合物 (IQ-fa) または化合物 (IQ-fb) を得ることができる。場合によって、0.5~3 当量、好ましくは 1.1 当量の酢酸を加えるとよい。不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジオキサン、酢酸エチル、ヘキサン、アセトニトリル、DMF、ベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、THF 等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはジクロロエタンが例示される。

工程 21

化合物 (IQ-fa) または化合物 (IQ-fb) を用い、製造法 1 の工程 7 と同様の工程によって化合物 (IH-ha) または化合物 (IH-hb) を得ることができる。

製造法 8

化合物 (IH) は別法として次の工程によっても製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は前記と同義である。)

工程 22

化合物 (IV) を無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、2~100 当量のポリリン酸、ポリリン酸エチルエステル、ポリリン酸トリメチルシリルエステル等の脱水縮合剤と共に、通常 10~200 °C、好ましくは 130~150 °C で 1~12 時間、好ましくは 3~6 時間反応させることにより化合物 (XVI-a) または化合物 (XVI-b) を得ることができる。本反応も工程 5 に記載したディムローズ転移反応を伴う。不活性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、キシレン、テトラリン、フェニルエーテル等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくはキシレンが例

示される。

工程 23

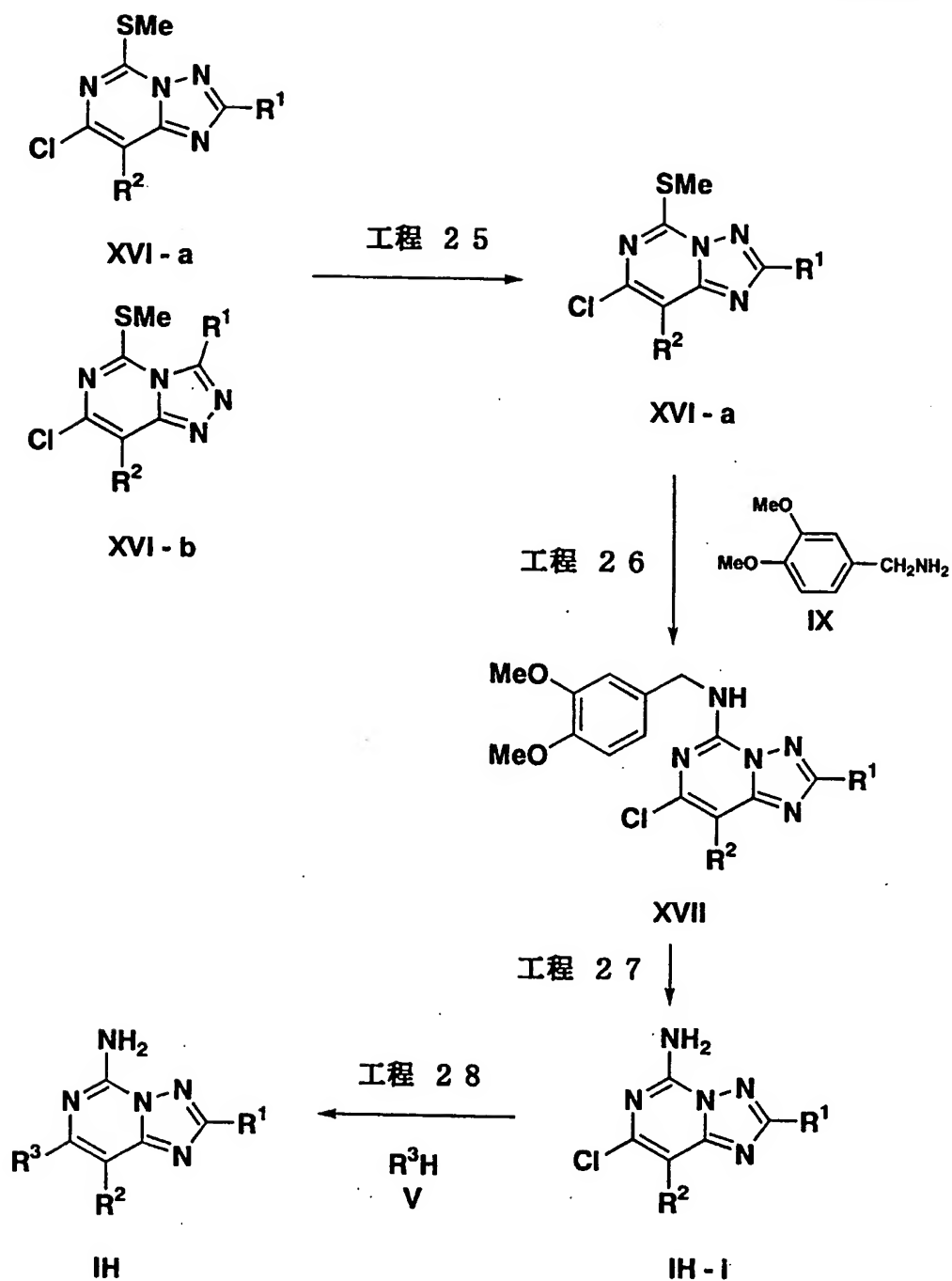
化合物 (XVI-a) または化合物 (XVI-b) を反応に不活性な溶媒中、1~5 当量、好ましくは 1.5 当量の適当な塩基の存在下、1~5 当量、好ましくは 1.2 当量の化合物 (V) と通常 10~200 °C、好ましくは 50~70 °C で 10 分~48 時間反応させることにより化合物 (VIII) を得ることができる。本反応も工程 5 に記載したディムローズ転移反応を伴う。不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは DMF または THF が例示される。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等を用いることができ、好ましくは DBU が例示される。

工程 24

製造法 1 の連続する工程 6 および 7 と同様の工程により化合物 (VIII) より化合物 (IH) を得ることができる。

製造法 9

また、化合物 (IH) は別法として以下の工程によっても製造することができる。



(式中、R¹、R²、および R³は前記と同義である。)

工程 25

化合物 (XVI-a) および化合物 (XVI-b) の混合物、または化合物 (XVI-b) を反応に不活性な溶媒中、0.5~3 当量、好ましくは 1 当量の適当な塩基の存在下、通常

0~100 °C、好ましくは 10~40 °C で 5 分~10 時間処理することにより、工程 5 に記載したディムローズ転移反応を経て化合物 (XVI-a) のみを得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは DMF または THF が例示される。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等を用いることができ、好ましくは DBU が例示される。

工程 26

化合物 (XVI-a) と 1~6 当量、好ましくは 3 当量のベラトリルアミンとを無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、通常 0~200 °C、好ましくは 40~60 °C で 10 分~24 時間反応させることにより化合物 (XVII) を得ることができる。不活性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは、DMSO が例示される。

工程 27

化合物 (XVII) を塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸性溶媒中、好ましくはトリフルオロ酢酸、またはトリフルオロ酢酸とトリフルオロメタンスルホン酸の混合溶媒中、10 分~24 時間反応させるか、あるいは、塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸性溶媒中、好ましくはトリフルオロ酢酸中、通常 0~100 °C、好ましくは 10~40 °C で、1~10 当量、好ましくは 4 当量のアニソール、ジメトキシベンゼン、またはトリメトキシベンゼン、好ましくはアニソール存在下、1~10 当量、好ましくは 5 当量のトリフルオロメタンスルホン酸で通常 -20~100 °C、好ましくは 10~40 °C で 10 分~18

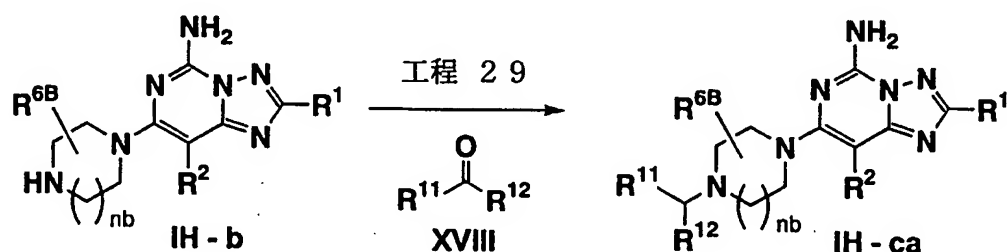
時間処理することにより化合物 (IH-i) を得ることができる。

工程 28

化合物 (IH-i) を無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、場合によっては 1~5 当量、好ましくは 1.5 当量の適当な塩基の存在下、1~50 当量、好ましくは 1~3 当量の化合物 (V) と通常 10~200 °C で 10 分~48 時間反応させることにより化合物 (IH) を得ることができる。不活性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、THF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独もしくは混合して用いることができ、好ましくは DMSO が例示される。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等があげられるが、好ましくは DBU が例示される。

製造法 10

化合物 (I) の中で R^{5B} が下記の置換基である化合物 (IH-ca) は次の工程によっても化合物 (IH-b) から製造することができる。



(式中、R¹、R²、nb、および R^{6B} は前記と同義である。R¹¹、R¹² は同一または異なって水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、置換もしくは非置換アリール置換低級アルキル、置換もしくは非置換芳香族置換低級アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換芳香族複素環を表す。)

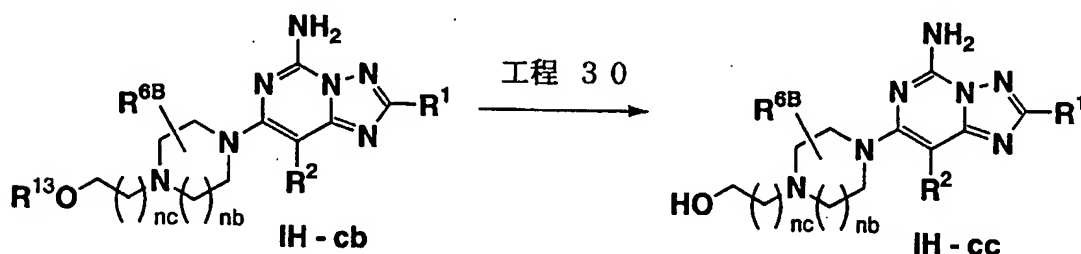
工程 29

化合物 (IH-b) を無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、1 当量~大過剰の、好ま

しくは1~10当量の化合物(XVIII)とを、1当量~大過剰の、好ましくは1~3当量の適当な還元剤の存在下、通常-78~100℃、好ましくは0~50℃で10分~24時間反応させることにより化合物(XIX)を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ヘキサン等、好ましくはジクロロエタン、ジクロロメタンが挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。適当な還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、またはシアン化水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられ、好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。この時、場合によっては、触媒量~大過剰の、好ましくは0.5~5当量の適当な酸を添加することよい。適当な酸としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、塩酸などが挙げられ、好ましくは酢酸が挙げられる。

製造法 11

化合物(I)の中でR^{6B}がヒドロキシ置換アルキルである化合物(IH-cb)は次の工程によっても製造することができる。



(式中、R¹、R²、nb、および R^{6B} は前記と同義である。nc は na、nb と同義である。R¹³ は置換もしくは非置換のベンジル基を表す。)

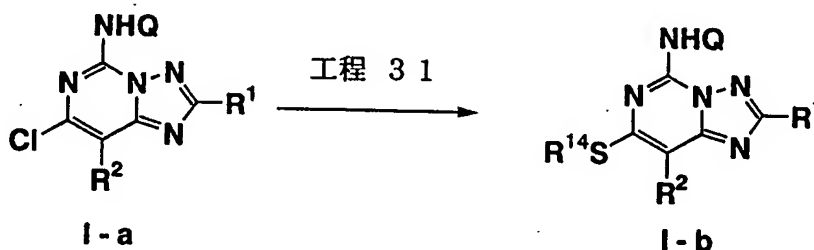
工程 30

化合物(IH-cb)を無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、1当量~大過剰の、好ましくは大過剰量の適当な硫黄化合物とを、触媒量~大過剰の、好ましくは5~15当量の適当なルイス酸存在下、通常-78~100℃で10分~72時間反応させることに

より化合物 (IH-cc) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチル、ヘキサン、アセトニトリル等が挙げられ、好ましくはジクロロエタンが挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。適当な硫黄化合物としては、エタンチオール、ジメチルスルフィド、ベンゼンチオール等が挙げられる。また、適当なルイス酸としては、三フッ素ホウ素ジエチルエーテル錯体、三塩化アルミニウム、四塩化チタン、四塩化スズ等が挙げられ、好ましくは三フッ素ホウ素ジエチルエーテル錯体が挙げられる。

製造法 12

化合物 (I) の中で R^3 が下記構造である化合物 (I-b) は R^3 が塩素原子である化合物 (I-a) より次の工程によっても製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 Q は前記と同義であり、 R^{14} は R^{10} と同義である。)

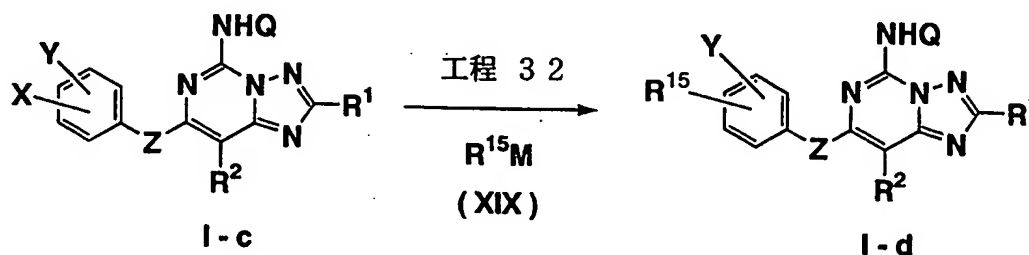
工程 31

化合物 (I-a) を反応に不活性な溶媒中、1~20 当量好ましくは 3~10 当量の適当な硫化アルカリ金属存在下、通常室温~160 °C で 10 分~12 時間反応させ、次いで、これに水を加えた後、1 当量~大過剰の適当なハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アルキルを作用させることにより、化合物 (I-b) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリル、ピリジン、酢酸エチル、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドなどが挙げられる。適当な硫化アルカリ金属としては水硫化ナトリウム、硫化ナトリウム

ム等が挙げられ、好ましくは水硫化ナトリウムが挙げられる。

製造法 13

化合物 (I) の中で R^3 が下記の構造である化合物 (I-d) は次の工程によっても製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^3 、Q は前記と同義であり、 R^{15} は低級アルキル、アリール、芳香族複素環基を表す。X はよう素、臭素、トリフルオロメタンスルホキシル基を表し、Y は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、アミノ、フッ素、塩素、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコシカルボニル、低級アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、カルボキシ、カルバモイル、低級アルカノイル、アロイル、ニトロ、トリフルオロメチル、メチレンジオキシ等を表し、M はトリブチルスズ、トリメチルスズ、トリフェニルスズ、ジヒドロキシホウ素を表し、Z はOまたはSを表す。)

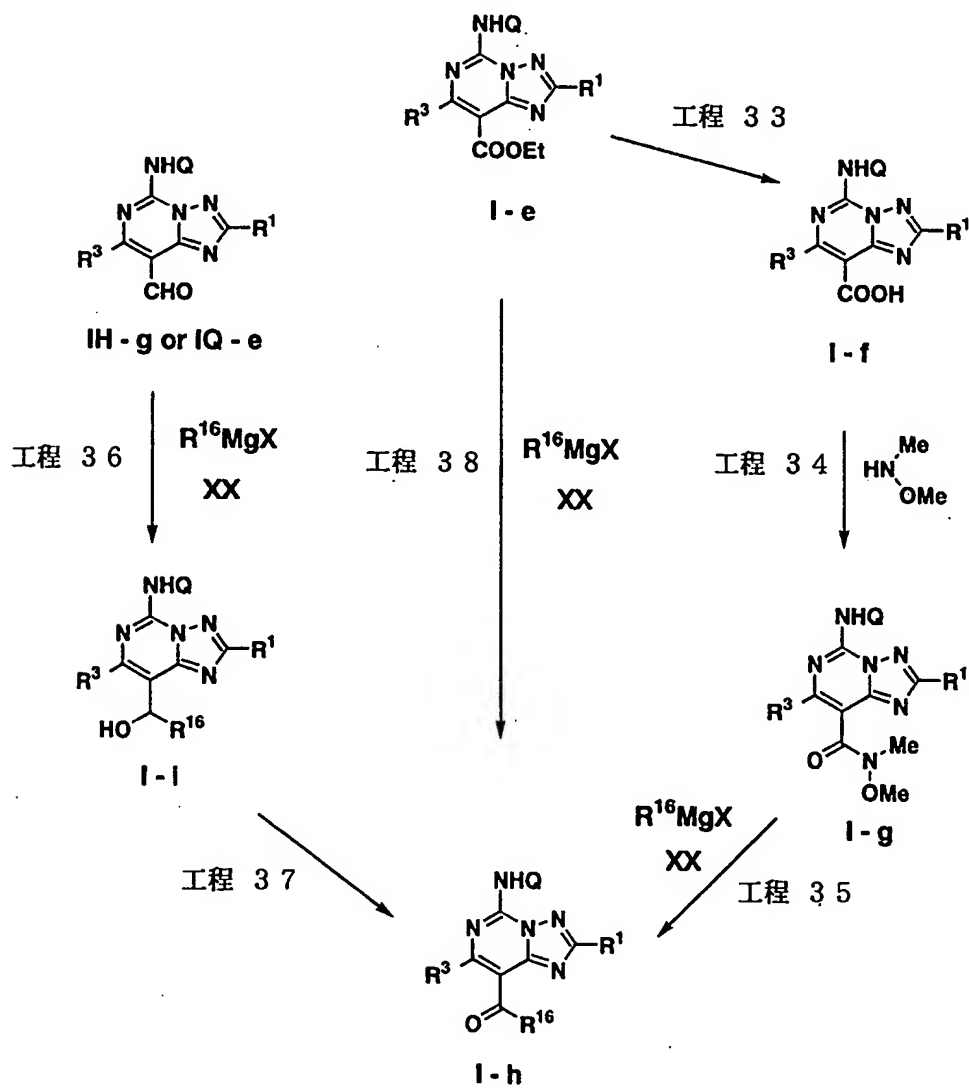
工程 32

化合物 (I-c) と 1~10 当量の化合物 (XIX) とを無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、触媒量のパラジウム化合物存在下通常室温~140℃で 10 分から 48 時間反応させることにより化合物 (I-d) を得ることができる。この時 0.2~5 当量好ましくは 1 当量の塩化リチウム、塩化カリウム、酸化銀、酸化銅、硝酸銀、酢酸銀等の無機化合物、好ましくは酸化銀を添加して反応を行うこともできる。反応に不活性な溶媒としては、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、シメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ヘキサン等、好ましくはテ

トラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられ、パラジウム化合物としては、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)、塩化[1,2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン]パラジウム(II)、塩化（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム(II)等が挙げられ、好ましくは塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)が挙げられる。

製造法 14

化合物 (I) の中で R^2 が下記の構造である化合物 (I-f)、化合物 (I-g)、化合物 (I-h)、化合物 (I-i) は次の工程によっても製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^3 、 Q は前記と同意義を表し、 R^{16} は水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリール、アラルキル、置換もしくは非置換芳香族複素環基を表す。)

工程 3 3

化合物 (I-e) を適当な溶媒中、1 当量から大過剰の適当なアルカリ金属塩と共に、通常 0~150 °C で 10 分~24 時間反応させることにより化合物 (I-f) を得ることができる。適当な溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、アセトニトリル、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられ、これらを単独または混合して用いるのがよく、好ましくはエタノール-水の混合溶媒が挙げられる。適当なアルカリ金属塩としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、好ましくは水酸化リチウムが挙げられる。

工程 3 4

化合物 (I-f) を適当な塩基性溶媒中、1~20 当量のハロゲン化剤と 1~10 当量の N, 0-ジメトキシヒドロキシルアミン塩酸塩を通常、-10~100 °C、好ましくは室温で 10 分~24 時間反応させることにより化合物 (I-g) を得ることができる。適当な溶媒としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N-メチルモルホリン等を単独または混合して用いるか、もしくは塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N-メチルモルホリン等を混合して用いることが挙げられ、好ましくはピリジンが挙げられる。ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、オキサリルクロリド、オキシ塩化リンが挙げられ、好ましくは塩化チオニルが挙げられる。また、ペプチド化学で常用される手法を用いることもでき、化合物 (I-f) を反応に不活性な溶媒中、0.5~10 当量の適当な縮合剤と共に 1~10 当量の N, 0-ジメトキシヒドロキシルアミン塩酸塩とを、通常、0~50 °C で 10 分~70 時間反応させることにより化合物 (I-g) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、

ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミド、塩化メチレン等が挙げられる。適当な縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等が挙げられる。またこの時、1-ヒドロキシスクシンイミド、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等、好ましくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を用いることもできる。

工程 3 5

化合物 (I-g) を反応に不活性な溶媒中、1~20 当量のグリニア試薬 (XX) と、通常 -10~100 °C、好ましくは室温で 10 分~24 時間反応させることにより化合物 (I-h) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等、好ましくはテトラヒドロフランもしくはジエチルエーテルが挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。

工程 3 6

化合物 (IH-g) または化合物 (IQ-e) を反応に不活性な溶媒中、1~20 当量のグリニア試薬 (XX) と通常、-10~100°C、好ましくは室温で 10 分~24 時間反応させることにより化合物 (I-i) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等、好ましくはテトラヒドロフランもしくはジエチルエーテルが挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。

工程 3 7

化合物 (I-i) を反応に不活性な溶媒中、1 当量~大過剰の適当な酸化剤と通常 0 ~100 °C 好ましくは室温で 10 分~24 時間反応させることにより化合物 (I-h) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、酢酸、プ

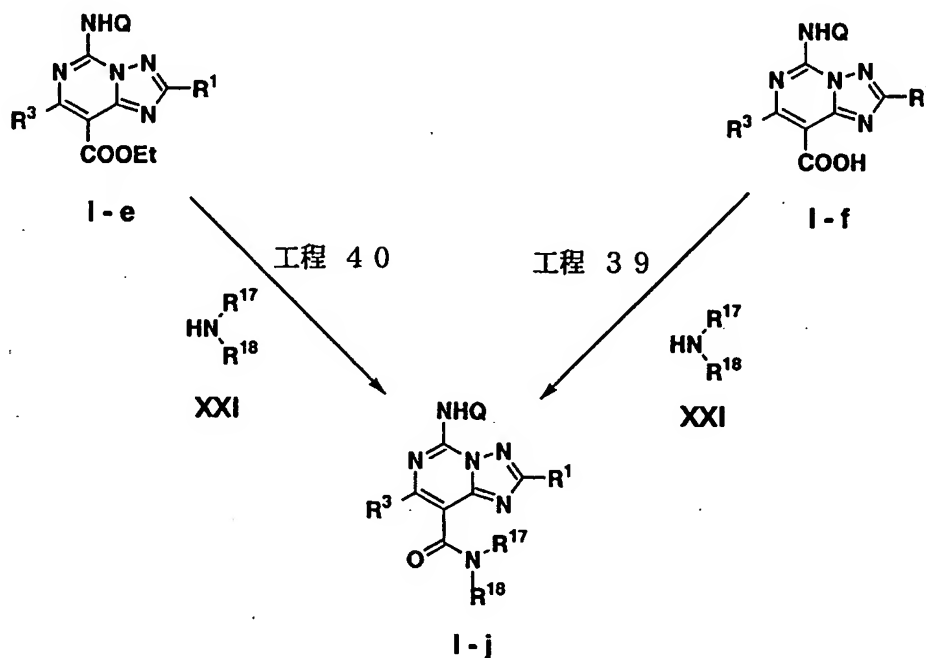
ロピオン酸、酪酸、トリフルオロ酢酸、水、ピリジン等、好ましくは塩化メチレンが挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。適当な酸化剤としては、二酸化マンガン、クロム酸、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム、過マンガン酸カリウム、三酸化硫黄-ピリジン、オキソン等が挙げられ、好ましくは二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウムが挙げられる。

工程 38

化合物 (I-e) を反応に不活性な溶媒中、1~20 当量のグリニア試薬 (XX) と通常、-10~100℃、好ましくは室温で 10 分~24 時間反応させることにより化合物 (I-h) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等、好ましくはテトラヒドロフランもしくはジエチルエーテルが挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。

製造法 15

化合物 (I) の中で R^2 が下記構造である化合物 (I-j) は次の工程によっても製造することができる。



工程 39

化合物 (I-f) を適当な塩基性溶媒中、1~20 当量のハロゲン化剤と 1~10 当量の化合物 (XXI) を通常、-10~100 °C、好ましくは室温で 10 分~24 時間反応させることにより化合物 (I-j) を得ることができる。適当な溶媒としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N-メチルモルホリン等を単独または混合して用いるか、もしくは塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N-メチルモルホリン等を混合して用いることが挙げられ、好ましくはピリジンが挙げられる。ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、オキサリルクロリド、オキシ塩化リンが挙げられ、好ましくは塩化チオニルが挙げられる。また、ペプチド化学で常用される手法を用いることもでき、化合物 (I-f) を反応に不活性な溶媒中、0.5~10 当量の適当な縮合剤と共に 1~10 当量の化合物 (XXI) とを、通常、0~50 °Cで 10 分~70 時間反応させることにより化合物 (I-j) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミド、塩化メチレン等が挙げられる。適当な縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等が挙げられる。またこの時、1-ヒドロキシスクシンイミド、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等、好ましくは 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を用いることもできる。

工程 40

化合物 (I-f) を反応に不活性な溶媒中、1 当量~大過剰の適当なグリニヤ試薬の存在下、1 当量~大過剰の化合物 (XXI) とを通常、-78~室温で 10 分~48 時間反応させることにより化合物 (I-j) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン、

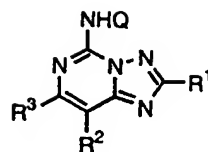
ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等、好ましくはテトラヒドロフランもしくはジエチルエーテルが挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。適当なグリニヤ試薬としては、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムクロリド、プロピルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムクロリド、ブチルマグネシウムブロミド、tert-ブチルマグネシウムブロミド、tert-ブチルマグネシウムクロリド、フェニルマグネシウムブロミド等、好ましくはイソプロピルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムクロリド、tert-ブチルマグネシウムブロミド、tert-ブチルマグネシウムクロリド等が挙げられる。

上記の各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

化合物 (I) の塩を取得したいとき、化合物 (I) が塩の形で得られる場合は、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合は、適当な溶媒に溶解または懸濁させ、酸または塩基を加えて塩を形成させ単離、精製すればよい。また、化合物 (I) およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

本発明によって得られる化合物 (I) の具体例を第 1 表に示す。表中、Ph はフェニルを、Me はメチルを、Et はエチルを、Pr はプロピル、Bz はベンゾイル、Bzl はベンジル、Ac はアセチル、^tBu は tert-ブチルを表す。

第1表



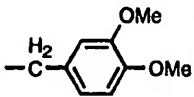

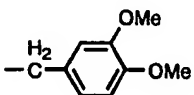

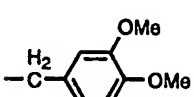

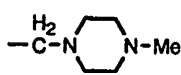
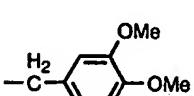

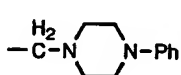
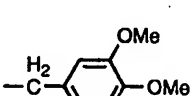

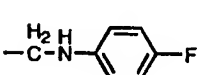
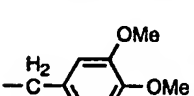

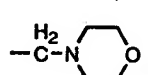
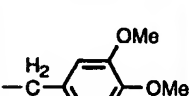

第1表-1

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
1			H	
2			H	
3			H	
4			H	
5			H	
6			H	
7			H	
8				
9			Me	
10			H	
11				


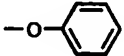

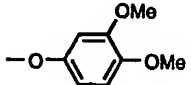

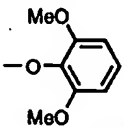

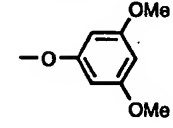

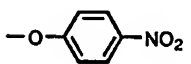

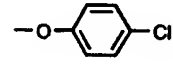

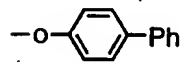

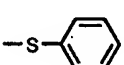

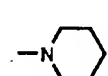

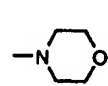

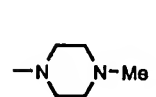
第1表-2

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
12			H	
13			H	
14			H	
15			H	
16			H	
17			H	
18			H	
19			H	
20			H	
21				
22			COOEt	H


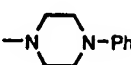

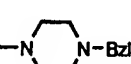

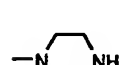





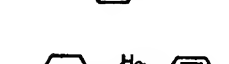





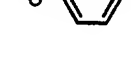

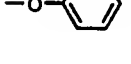


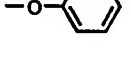
第1表-3

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
23			CH ₂ OH	H
24			CHO	H
25				H
26				H
27				H
28				H
29			Cl	H



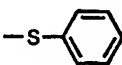


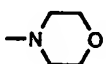

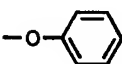


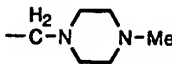

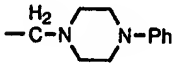

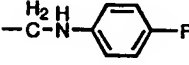

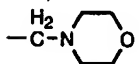

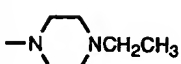


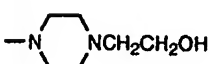
第1表-4

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
30	H		H	
31	H		H	
32	H		H	
33	H		H	
34	H		H	
35	H		H	
36	H		H	
37	H		H	
38	H		H	
39	H		H	
40	H		H	


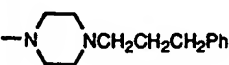

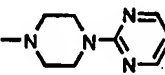

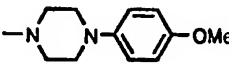

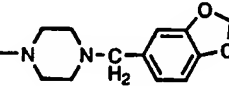

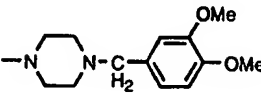

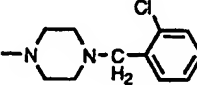

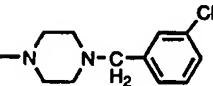

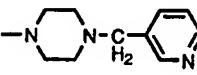

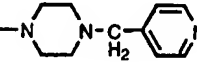

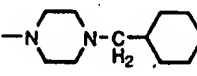

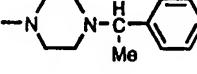

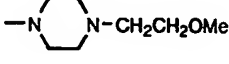
第1表-5

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
41	H		H	
42	H		H	
43	H		H	
44	H		H	
45	H		H	
46	H		H	
47	H		H	
48	H		H	
49	H		H	
50	H		H	
51	H			

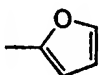
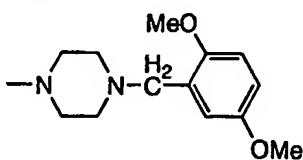
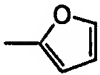
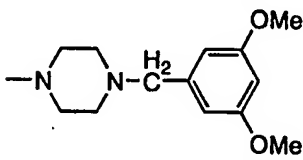
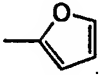
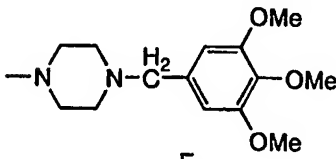
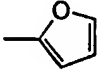
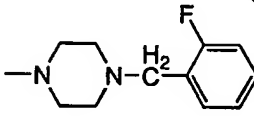
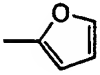
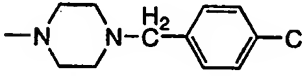
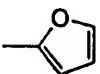
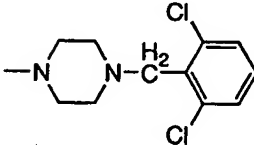
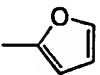
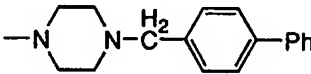
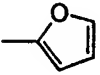
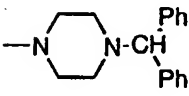
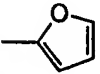
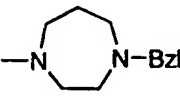
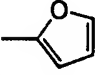
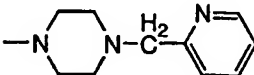
第1表-6

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
52	H			
53	H			
54	H		Me	
55	H		COOEt	H
56	H			H
57	H			H
58	H			H
59	H			H
60	H		H	
61	H		H	Cl
62	H		H	


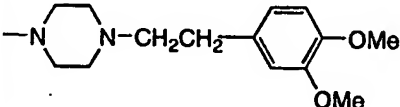

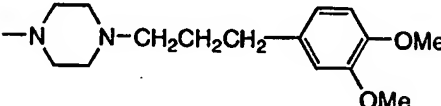

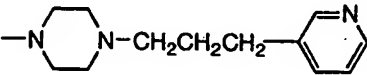

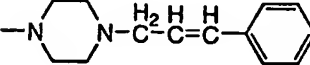

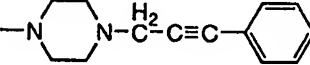

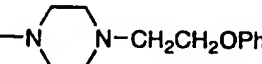

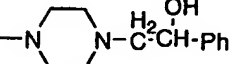

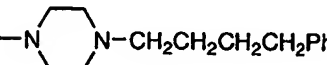

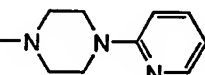

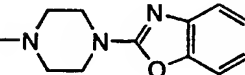
第1表-7

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
63	H		H	
64	H		H	
65	H		H	
66	H		H	
67	H		H	
68	H		H	
69	H		H	
70	H		H	
71	H		H	
72	H		H	
73	H		H	
74	H		H	


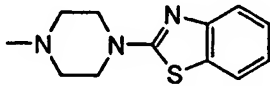

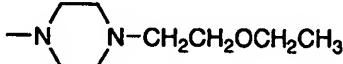

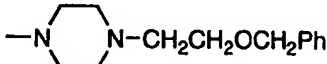

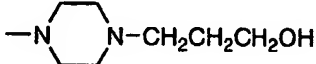

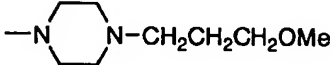

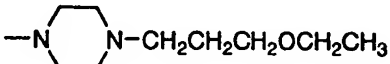

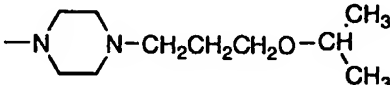

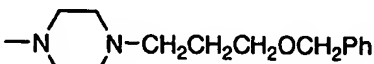

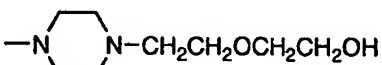

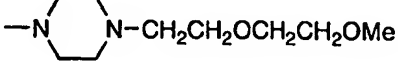
第1表-8

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
75	H		H	
76	H		H	
77	H		H	
78	H		H	
79	H		H	
80	H		H	
81	H		H	
82	H		H	
83	H		H	
84	H		H	


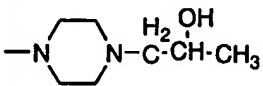

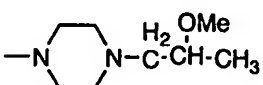

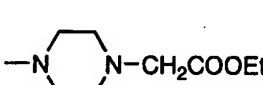

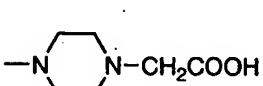

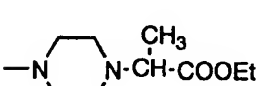

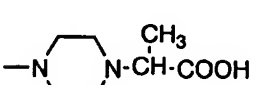

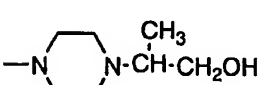

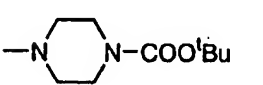

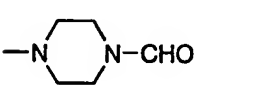

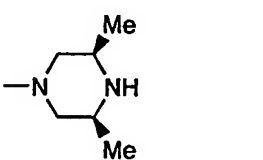
第1表-9

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
85	H		H	
86	H		H	
87	H		H	
88	H		H	
89	H		H	
90	H		H	
91	H		H	
92	H		H	
93	H		H	
94	H		H	

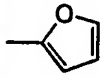
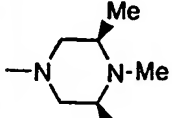
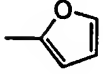
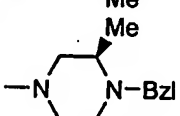
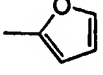
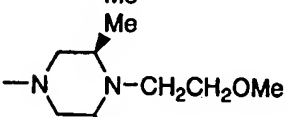
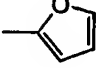
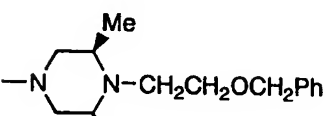
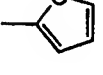
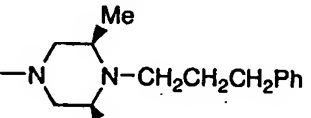
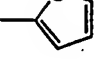
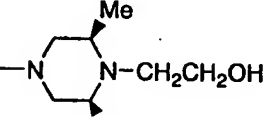
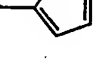
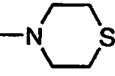
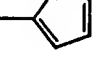
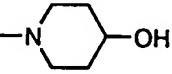
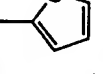
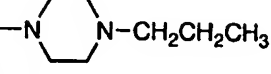
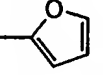
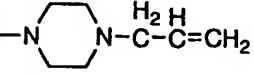
第1表-10

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
95	H		H	
96	H		H	
97	H		H	
98	H		H	
99	H		H	
100	H		H	
101	H		H	
102	H		H	
103	H		H	
104	H		H	

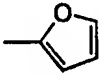
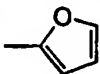
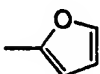
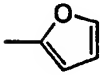
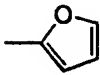
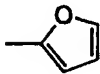
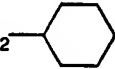
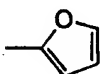
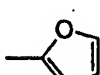
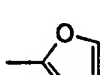
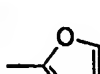
第1表-11

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
105	H		H	
106	H		H	
107	H		H	
108	H		H	
109	H		H	
110	H		H	
111	H		H	
112	H		H	
113	H		H	
114	H		H	

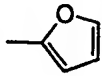
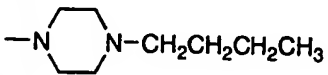
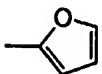
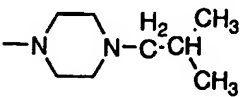
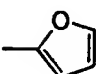
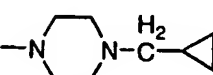
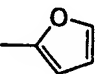
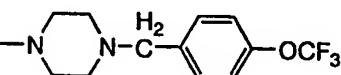
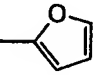
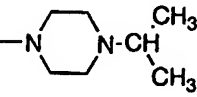
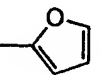
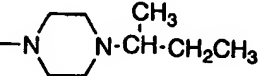
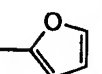
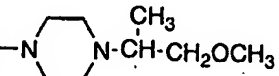
第1表-12

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
115	H		H	
116	H		H	
117	H		H	
118	H		H	
119	H		H	
120	H		H	
121	H		H	
122	H		H	
123	H		H	
124	H		H	


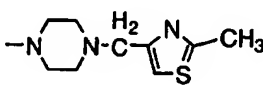

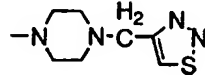

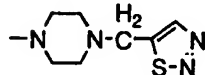

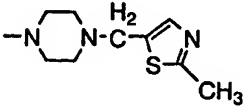

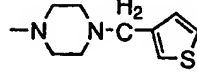

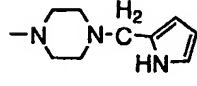

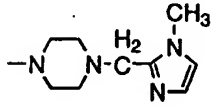

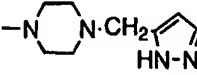

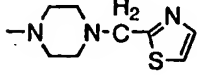
第1表-13

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
125	H		H	$\text{—N—C}(\text{H}_2)(\text{H}_2)\text{—C}(\text{H}_2)(\text{H})\text{=CH}_2$
126	H		H	$\text{—N—CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
127	H		H	$\text{—N—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
128	H		H	$\text{—N—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
129	H		H	$\text{—N—CH}_2\text{CF}_3$
130	H		H	$\text{—N—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 
131	H		H	$\text{—N—C}(\text{H}_2)(\text{H})\text{—COCH}_3$
132	H		H	$\text{—N—CH}_2\text{CH}_2\text{COPh}$
133	H		H	$\text{—N—CH}_2\text{CH}_2\text{—CH}(\text{OH})\text{—Ph}$
134	H		H	$\text{—N—COCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

第1表-14

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
135	H		H	
136	H		H	
137	H		H	
138	H		H	
139	H		H	
140	H		H	
141	H		H	

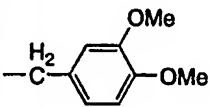

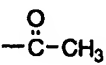

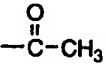

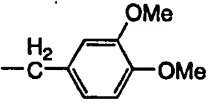

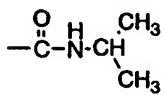

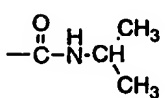
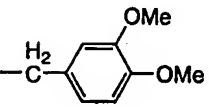

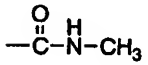

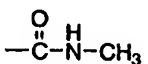
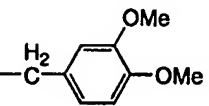

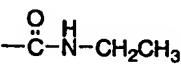

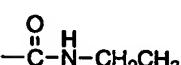
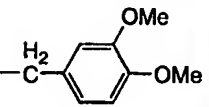

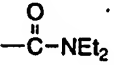
第1表-15

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
142	H		H	
143	H		H	
144	H		H	
145	H		H	
146	H		H	
147	H		H	
148	H		H	
149	H		H	
150	H		H	


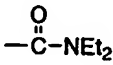
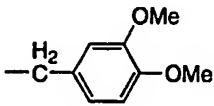

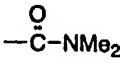

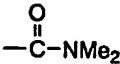
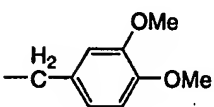

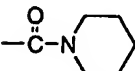

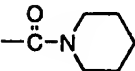
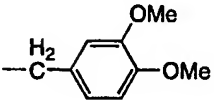

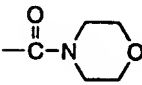

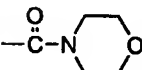
第1表-16

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
151				H
152				H
153	H			H
154				H
155				H
156	H			H
157				H
158	H			H
159			-COOH	H
160				H


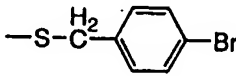

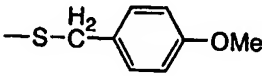

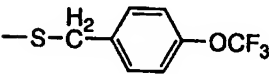

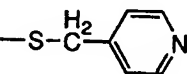

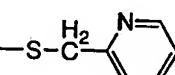

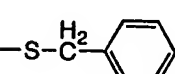

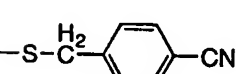

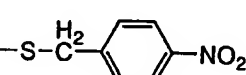

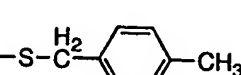

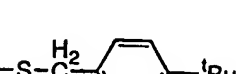
第1表-17

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
161				H
162	H			H
163	H		-CHO	H
164				H
165	H			H
166				H
167	H			H
168				H
169	H			H
170				H


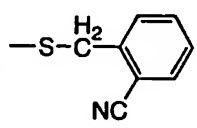

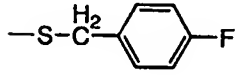

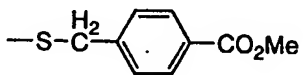

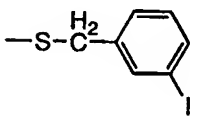

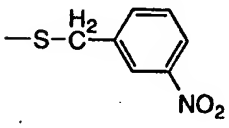

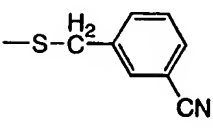

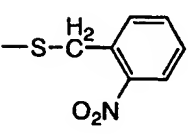

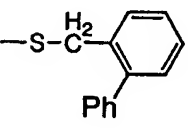

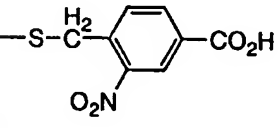
第1表-18

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
171	H			H
172				H
173	H			H
174				H
175	H			H
176				H
177	H			H


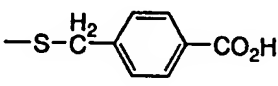

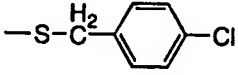

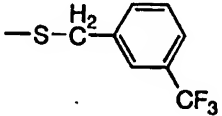

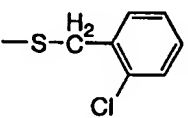

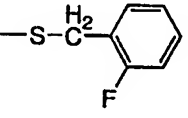

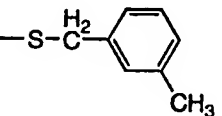

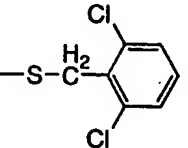

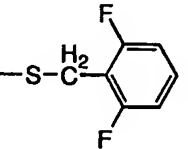

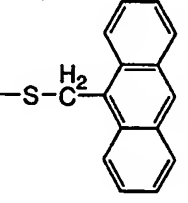
第1表-19

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
178	H		H	$\text{—S—C}^{\text{H}_2}\text{—}$ 
179	H		H	$\text{—S—C}^{\text{H}_2}\text{—}$ 
180	H		H	$\text{—S—C}^{\text{H}_2}\text{—}$ 
181	H		H	$\text{—S—C}^{\text{H}_2}\text{—}$ 
182	H		H	$\text{—S—C}^{\text{H}_2}\text{—}$ 
183	H		H	$\text{—S—C}^{\text{H}_2}\text{—}$ 
184	H		H	$\text{—S—C}^{\text{H}_2}\text{—}$ 
185	H		H	$\text{—S—C}^{\text{H}_2}\text{—}$ 
186	H		H	$\text{—S—C}^{\text{H}_2}\text{—}$ 
187	H		H	$\text{—S—C}^{\text{H}_2}\text{—}$ 


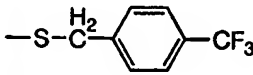

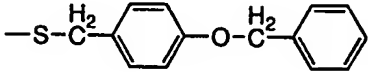

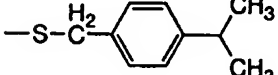

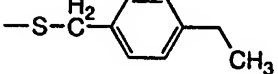

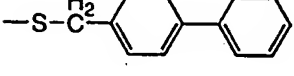

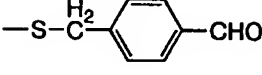

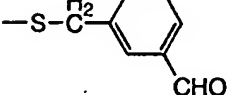

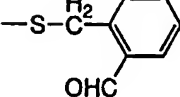

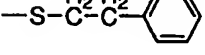

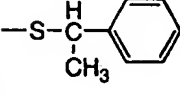
第1表-20

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
188	H		H	
189	H		H	
190	H		H	
191	H		H	
192	H		H	
193	H		H	
194	H		H	
195	H		H	
196	H		H	

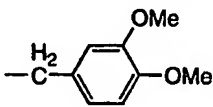



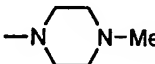

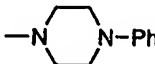

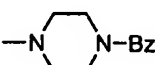

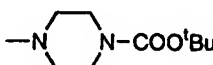

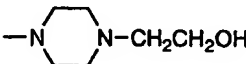

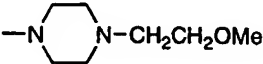



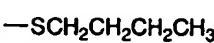
第1表-21

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
197	H		H	
198	H		H	
199	H		H	
200	H		H	
201	H		H	
202	H		H	
203	H		H	
204	H		H	
205	H		H	

第1表-22

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
206	H		H	
207	H		H	
208	H		H	
209	H		H	
210	H		H	
211	H		H	
212	H		H	
213	H		H	
214	H		H	
215	H		H	

第1表-23

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
216			Me	Cl
217	H		Me	Cl
218	H		Me	
219	H		Me	
220	H		Me	
221	H		Me	
222	H		Me	
223	H		Me	
224	H		Me	
225	H		H	

第1表-24

化合物番号	Q	R ¹	R ²	R ³
226			H	
227			H	
228	H		H	
229	H		H	
230	H		H	
231	H		H	

次に化合物 (I) の薬理作用について試験例で説明する。

試験例 1 アデノシン受容体結合作用 (アデノシン A_{2A} 受容体結合試験)

Bruns らの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology, 29 巻, 331 頁 (1986 年))] に若干の改良を加えて行った。

ラット線条体を、氷冷した 50 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン・塩酸塩 (以後 Tris HCl と略す。) 緩衝液 (pH 7.7) 中で、ポリトロンホモジナイザー (Kinematica 社製) で懸濁した。懸濁液を遠心分離し (50,000xg, 10 分間)、得られた沈殿物に再び同量の 50 mM Tris HCl 緩衝液を加えて再懸濁し、同様の遠心分離を行った。得られた最終沈殿物に、5 mM (湿重量) /ml の組織濃度になるように 50 mM Tris HCl 緩衝液 (10 mM 塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ

0.02 ユニット/mg 組織 (Sigma 社製) を含む] を加え懸濁した。

上記の精製した細胞懸濁液、1 ml にトリチウムで標識した CGS 21680 (^3H -2-[p-(2-カルボキシエチル)フェネチルアミノ]-5'-(N-エチルカルボキサミド)アデノシン: 40 キューリー/mmol; ニュー・イングランド・ニュークリア (New England Nuclear) 社製 [ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスperimental・セラピュウティックス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics), 251 巻, 888 頁 (1989 年)]、50 μl (最終濃度 4.0 nM) および試験化合物 50 μl を加えた。混合液を 25 $^{\circ}\text{C}$ で 120 分間静置後、ガラス繊維濾紙 (GF/C; Whatman 社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した 5 μl の 50 mM Tris HCl 緩衝液で 3 回洗浄した。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、シンチレーター (EX-II; 和光純薬工業社製) を加え、放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター (Packard 社製) で測定した。

試験化合物の A_{2A} 受容体結合 (^3H -CGS 21680 結合) に対する阻害率の算出は次式により求めた。

$$\text{阻害率(\%)} = \{ 1 - (\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}) / (\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}) \} \times 100$$

(注) 全結合量とは、試験化合物非存在下での ^3H -CGS 21680 結合放射エネルギーである。非特異的結合量とは、100 mM シクロペンチルアデノシン (CPA; Sigma 社製) 存在下での ^3H -CGS 21680 結合放射エネルギーである。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での ^3H -CGS 21680 結合放射エネルギーである。

結果を第 2 表に示す。

第2表

化合物 番号	A _{2A} 受容体阻害率 (%)	
	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁷ M
1 0	1 6	5 4
3 2	7 1	8 9
3 3	4 6	8 6
3 5	4 3	8 2
4 0	1 1	5 0
4 2	4 3	8 2
4 6	3 5	7 9
6 3	3 1	8 2
6 6	2 0	7 9
6 7	3 9	7 7
6 8	5 9	9 0
6 9	4 4	6 2
7 0	1 7	6 6
7 1	2 9	7 3
7 2	1 0	6 6
7 3	5 1	8 6
7 5	N.T.	8 4
7 6	N.T.	7 3
7 7	N.T.	7 7
7 8	N.T.	8 5
8 0	N.T.	9 3
8 4	N.T.	6 3
8 5	N.T.	8 0
8 6	N.T.	8 3

8 7	N.T.	7 7
8 8	N.T.	5 7
8 9	N.T.	5 2
9 0	N.T.	8 2
9 3	N.T.	3 6
9 4	N.T.	3 7
9 6	N.T.	5 8
9 7	N.T.	7 9
9 9	N.T.	5 9
1 0 0	N.T.	5 4
1 0 1	N.T.	4 6
1 0 2	N.T.	7 2
1 0 3	N.T.	5 3
1 0 5	N.T.	4 1
1 1 1	N.T.	5 2
1 1 5	N.T.	2 2
1 1 6	N.T.	3 8
1 1 7	N.T.	3 8
1 1 9	N.T.	5 1
1 2 0	N.T.	2 9
1 2 3	N.T.	4 2
1 2 4	N.T.	5 9
1 2 6	N.T.	6 0
1 2 7	N.T.	5 9
1 3 5	N.T.	4 9
1 4 2	N.T.	6 6
1 4 4	N.T.	5 8

1 5 3	N.T.	4 8
1 5 8	N.T.	9 2
1 6 5	N.T.	1 0 3
1 6 7	N.T.	9 0
1 6 9	N.T.	9 6
1 8 2	N.T.	8 2
1 8 3	N.T.	8 2
1 8 6	N.T.	5 2
1 8 8	N.T.	9 1
1 9 4	N.T.	7 5

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は強力なアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を示す。従って、化合物 (I) を有効成分とする薬剤はアデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えばパーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病）に有効であることが示唆された。

試験例 2 CGS 21680 誘発カタレプシー（強硬症）に対する作用

パーキンソン氏病は黒質-線条体ドパミン神経の変性・細胞死に基づく運動機能障害である。CGS 21680（アデノシン A_{2A} 受容体作働薬）を脳室内に投与すると、アデノシン A_{2A} 受容体を介して直接線条体の中型棘状神経（medium sized spiny neuron）におけるギャバ（GABA）作働性抑制性シナプス伝達を抑制する。〔ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス（Journal of Neuroscience）, 16 巻, 605 頁（1996 年）〕。このことから、アデノシン A_{2A} 受容体作働薬は線条体から淡蒼球外節への GABA 作働性神経の出力に促進的に機能し、その結果、CGS 21680 投与でカタレプシーが惹起されるものと考えられている。

5 週令の雄性 ddY 系マウス（体重 22-25 g、日本 SLC）を 1 群 10 匹用いて実験を行った。CGS 21680（RBI 社製）を生理食塩液（大塚製薬社製）に溶解し、 $10 \mu\text{g} / 20 \mu\text{l}$ をマウス脳室内に注入した。試験化合物は 0.3 % ポリオキシレン (20) ソルビタンモノオレエート（以後、Tween80 と略す。）含有蒸留水（大塚製

薬社製)で懸濁して用いた。CGS 21680 を脳室内に注入する 30 分前に、試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない溶液 (0.3 % Tween80 含有蒸留水 : 対照) をそれぞれ経口投与した (マウス体重 10 g あたり 0.1 ml)。試験化合物投与 1 時間後に 1 匹ずつ高さ 4.5 cm、幅 1.0 cm の垂直に立てたアクリル製の台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシー症状を測定した。試験化合物は全て 10 mg/kg 経口投与した。

以下にカタレプシースコアの判定基準を示す。

第3表 カタレプシースコアの判定基準

スコア	カタレプシーの持続時間
0	前肢を懸けた場合、後肢を懸けた場合共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満。
1	前肢を懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が5秒未満。
2	前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒未満。
3	(1) 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒以上10秒未満。または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満、かつ後肢の持続時間が5秒以上。
4	(1) 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒以上、10秒未満。または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上10秒未満保ち、後肢は持続時間が10秒以上。
5	前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が10秒以上。

効果の判定は 1 群 5 匹あるいは 10 匹のカタレプシースコアを合計し判定した（満点 25 点あるいは 50 点）。合計スコアが 20 点以下あるいは 40 点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数は 5 例あるいは 10 例中のカタレプシースコアが 4 点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの百分率として示した。

結果を第 4 表に示す。

第 4 表

化合物番号	使用動物数	スコア合計	緩解反応動物数	緩解率 (%)
0.3%Tween 80 (対照)	10	48	2	4
31	10	28	9	42
32	10	21	9	54
35	10	15	8	66
39	10	20	9	56
40	10	20	10	56
42	10	12	9	72
46	10	9	10	78
55	10	29	9	36
60	10	10	8	76
62	10	4	10	88
63	10	7	10	84
64	10	5	10	88
74	10	0	10	98
75	10	10	9	76

76	10	11	10	76
77	10	21	9	54
78	10	6	10	86
80	10	3	10	92
84	10	9	9	78
86	10	13	9	72
87	10	14	9	68
88	10	0	10	98
89	10	15	10	68
90	10	12	9	80
93	10	10	8	66
95	10	16	8	66
96	10	7	9	86
97	10	4	10	90
99	10	5	10	90
100	10	4	10	90
101	10	8	10	82
103	10	2	10	94
104	10	4	10	92
105	10	4	10	92
115	10	5	10	88
116	10	5	10	90
120	10	3	10	94
123	10	1	10	96
124	10	12	9	76
125	10	13	10	74
126	10	2	9	96
127	10	3	10	96

128	10	9	10	80
135	10	9	9	80
136	10	1	10	98
139	10	10	9	80
140	10	13	10	74
142	10	6	10	88
143	10	0	10	98
144	10	9	9	80
145	10	3	10	92
146	10	3	10	94
153	10	10	9	80
158	10	23	8	52
163	10	3	10	94
165	10	13	9	74
167	10	9	10	82
169	10	9	10	82
175	10	12	10	74
177	10	13	9	72
181	10	14	8	72
188	10	15	2	70
190	10	13	10	72
200	10	14	9	70
201	10	10	10	78
213	10	15	10	70
222	10	9	10	80
223	10	15	9	68
228	10	14	8	72

試験例 3 ハロペリドール誘発カタレプシーに対する作用

パーキンソン病は黒質 - 線条体系ドパミン神経の変性・細胞死に基づく疾患である。ハロペリドール（ドパミン D1/D2 拮抗薬）を投与すると、シナプス後 D2 受容体遮断によりカタレプシーが誘発される。このハロペリドール誘発カタレプシーは薬物投与によってパーキンソン氏病を再現する古典的なモデルとして知られている。

〔ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、182 巻、327 頁 (1990 年) および米国特許 3,991,207 号公報〕。

5 週齢の雄性 ddY マウス (体重 22~24 g、日本 SLC) を 1 群 5 匹あるいは 10 匹用いて実験を行った。ハロペリドール (Janssen 社製) を 0.3 % CMC に懸濁し、1.0 mg/kg をマウス腹腔内に投与した。試験化合物は Tween80 を添加した後、注射用蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁液として用いた。また、L-ドーパ (L-DOPA; 協和発酵社製) および塩酸ベンセラジド (benserazide HCl; 協和発酵社製) は 0.3 % CMC 懸濁液として用いた。ハロペリドール腹腔内投与 1 時間後に試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない懸濁液 (Tween80 を添加した注射用蒸留水 (大塚製薬社製) ; 対照) をそれぞれ経口投与 (マウス体重 10 g あたり 0.1 ml) し、試験化合物投与 1 時間後に 1 匹ずつ高さ 4.5 cm、幅 1.0 cm の台にマウス両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシーを測定した。試験化合物はすべて 10 mg/kg 経口投与し、また対照薬は L-ドーパ、100 mg/kg およびベンセラジド 25 mg/kg 併用とし、腹腔内投与した。カタレプシースコアの判断基準は前記の第 3 表による。

効果の判定は 1 群 5 匹あるいは 10 匹のカタレプシースコアを合計し判定した (満点 25 点あるいは 50 点)。合計スコアが 20 点以下あるいは 40 点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数は 5 例あるいは 10 例中のカタレプシースコアが 4 点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの百分率として示した。

結果を第 5 表に示す。

第5表

化合物番号	使用動物数	スコア合計	緩解反応動物数	緩解率 (%)
0. 3%Tween 80(対照)	10	50	0	0
31	10	15	10	70
32	10	37	5	26
40	10	18	7	64
42	10	1	10	98
46	10	13	10	74
55	10	35	5	30

試験例 4 クロニジン誘発攻撃行動に対する作用

クロニジンの腹腔内投与により誘発される攻撃行動〔ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、29 巻、374 頁 (1968 年)〕に対する試験化合物の増強効果を調べた。

体重 20～25 g の ddY 系雄性マウス (日本 SLC) を 1 群 2 匹用いて実験を行った。試験化合物は、Tween80 を添加した後、注射用蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁させて、またクロニジン塩酸塩 (Sigma 社製) は生理食塩水 (大塚製薬社製) に溶解させて用いた。試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない懸濁液 (対照) をそれぞれ経口投与し (マウス体重 10 g 当たり 0.1 ml)、試験化合物投与 60 分後にクロニジン 20 mg/kg を腹腔内投与した。クロニジン投与直後から 30 分間マウスの攻撃行動の回数を測定した。効果の判定は対照群および試験化合物投与群の攻撃回数値を比較した〔有意差検定：アスピノーウェルシュの検定法 (Aspin-Welch test)〕。

結果を第6表に示す。

第6表

試験化合物	投与量 (mg/kg 経口)	攻撃回数 (カウント；平均±S. E. M.)		試験化合物投 与群の攻撃回 数／対照群の 攻撃回数
		対照群 (使用動物数)	試験化合物群 (使用動物数)	
31	10	4. 20±2. 38 (10)	38. 1±13. 06* (10)	9. 1
39	10	1. 20±1. 00 (10)	9. 70±3. 42* (10)	8. 1
40	10	2. 90±1. 95 (10)	22. 00±6. 44* (10)	7. 6

*: p<0. 05

試験例 2～4 により試験化合物 (I) の抗パーキンソン病作用、抗うつ作用が示された。

試験例 5 パーキンソン病モデル [1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP) 処置コモンマウス] における作用

パーキンソン病は黒質—線条体系ドパミン神経の変性・細胞死に基づく疾患である。霊長類においてはドパミン神経毒である 1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (以後、MPTP と略す。) を処置すると選択的な黒質—線条体系ドパミン神経の変性・脱落が起こり、無動・筋固縮等を示す。この MPTP 処置霊長類はパーキンソン病のモデルとして知られている [プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・サイエンス・ユー・エス・エー (Proceedings of the National Academy of Science USA)、80 巻、4546 頁 (1983 年)]。コモンマウスは真猿類に属し他の真猿類と同様に MPTP によりパーキンソン症状を示すことが知られている [ニューロサイエンス・レター (Neuroscience Letter)、57 巻、37 頁 (1985 年)]。

2～3 歳齢の雌雄コモンマーモセット（体重 300-375 g、日本クレア）を 1 群 4 匹用いて実験を行なった。MPTP（RBI 社製）を注射用生理食塩水（大塚製薬社製）に溶解し、2.0 mg/kg を 1 日 1 回、5 日間コモンマーモセット皮下に投与した。投与後 6 週間以上経過し、慢性的なパーキンソン症状を示すに至った動物を試験化合物の試験に用いた。試験化合物は 0.3 % Tween80、10 % しよ糖の溶液で懸濁液として用いた。また対照として試験化合物を含まない溶液を用いた。被験動物は試験化合物投与の 1 時間前に観察用ケージ（自発運動量測定装置付き）に入れ環境に慣らしておいた。パーキンソン症状は 30 分毎 8 時間、1 方向性透視窓から観察し運動不全を得点付けた。自発運動量はコンピュータ制御された自動測定装置にて 30 分毎に 12 時間まで測定した。パーキンソン症状は下記に示す項目についてそれぞれの判断基準に基付き判定し合計した点数をその個体の得点とした。

以下の第 7 表に観察項目とスコアの関係を示す。

第 7 表 パーキンソン症状判定基準

観察項目	スコア	0	1	2	3	4
注意		正常	減少	睡眠傾向		
観察行動			あり	減少	なし	
瞬き行動			正常	異常		
体勢		正常	体幹、尾、手足の異常(各 1 点)			全て異常
平衡性		正常	不対称	静止不能	落下	
反応性		正常	減少	緩慢	無し	
発声		正常	減少	無し		
合計	0-17 点					

効果の判定は 1 群 4 頭のパーキンソン症状得点の平均を試験化合物投与と溶媒投与で比較し判定した〔有意差検定：符号付きウィルコクソン検定（Sign-Wilcoxon test）〕。自発運動量についても試験化合物投与と溶媒投与で比較判定した。

結果を図1～2に示す（パーキンソン症状得点は各観察点での得点の合計を示した。また自発運動量は連続測定のため合計自発運動量で示した。）。

化合物63はコモンマーマセット MPTP 処置パーキンソン病モデルにおいて有効であることが示された。

試験例 6 強制水泳法（不動時間の測定）

実験動物は、ddY 系雄性マウス（体重 21～26g, 日本 SLC）を 1 群 10 匹で使用した。予備飼育期間中は、室温 23 ± 1 °C、湿度 55 ± 5 % の動物室で飼育し餌、水は自由に摂取させた。使用動物は、あらかじめ自発性、筋緊張性、視認性などで異常反応を示す個体は除外した。被検薬の投与に際しては、0.3% Tween80 溶液に懸濁して、試験開始 1 時間前に経口投与した。陰性対照群には、0.3% Tween80 溶液のみを 10ml/kg 経口投与した。不動時間の測定は Porsolt の方法 [Arch. int Pharmacodyn., 229, 327-336, (1977)] に準じて行った。すなわち、透明アクリル製の円筒形水槽（直径 10cm, 高さ 25cm）に、水温 23 ± 1 °C の水を深さ 9cm に張ってマウスを 6 分間泳がせた。水槽中の入水直後のマウスは、水槽から逃れようと泳ぎ回るが 1～2 分間経過するとその動きは徐々に減少する。不動時間の測定は 2 分間放置して、その後の 4 分間（240 秒）における逃避行動を示さなかった時間（不動時間：行動的絶望）を秒単位で計測した。日内リズムの影響を少なくするため、1 群 10 匹をそれぞれ午前、午後の 5 匹づつに分けて実験を行った。尚、不動時間測定には 2 匹を同時に観察し、観察者には溶媒単独投与、被検薬の投与量の区別はブラインドで行った。結果の統計解析は、溶媒単独投与対照群と各被検薬投与群の多重比較検定を Steel-test 法を用いて行った。

化合物 45、62、66、67、69、70、71、72、74、78、80、84、88、89、90、96、99、100、103、104、115、126、127、165、及び 167 には 10 mg/kg 経口投与で、不動時間の有意な短縮作用が認められた。ここで作用の認められた化合物群はいずれも、 A_{2A} 受容体に強い拮抗作用 (10^{-7} M で 50 %以上の阻害率) を有しており、 A_{2A} 拮抗作用と抗うつ作用の間には一般的相関性が認められた。

試験例 7 学習不能(learned helplessness; LH)モデルでの作用

1) 使用動物

実験動物は、SD 系雄性ラット（体重 220-320 g, 7 週齢、日本チャールスリバー、厚木）を 1 群 10-15 匹で使用した。予備飼育期間中は、室温 22-24 °C、湿度 50-60 % の動物室で飼育し餌 (CRF-1, オリエンタル酵母工業、東京)、水 (水道水) は自由に摂取させた。なお、試験化合物は、経口で 2 mL/kg を投与し、試験第 2 日目 FR1 (Fixed Ratio schedule 1: 固定された試行条件の繰り返し) の 1 時間前に処置した。

2) 学習不能モデルの作成

学習実験装置は、シャトルボックス装置 (TK-401S; UNICOM 製、千葉) を用いた。第 1 日目、シャトルボックスの中央に仕切り板を入れて 2 つの部屋を設けて、それぞれの部屋に一匹ずつラットを入れた。2 つのそれぞれの部屋 (22 x 20 x 26 cm) は、ステンレススチール製の床グリッドから成り電撃ショック (1.3 mA, スクランブル刺激) を負荷出来るようになっている。シャトルボックスに入れている時間は 50 分間であるが、コンピュータ制御によりランダムな持続時間 (10-90 秒) とランダムなオン・オフ、オフ・オン (10-90 秒) により 25 分間が回避不可能な電撃ショック (inescapable shock; IES) を受けている時間になるように設定した。

第 2 日目、Maier らの方法 [J. Comp. Physiol. Psychol. 85, 581-592 (1973)] および Geoffroy & Christensen [Drug Dev. Res. 29, 48-55 (1993)] の方法を若干変更してシャトルボックス試験を行った。シャトルボックス中央の仕切り板は取り除き、代わりに 2 cm の高さのハードルを設けて 2 つの部屋にした。シャトルボックス試験は FR 1、(buzzer 10 sec, 0.6 mA foot shock; 5 sec, interval time; 10 sec/trial, 15 escape trials) が終了後連続して FR 2 (0.6 mA foot shock; 10 sec, interval time; 0.5 sec, 0.6 mA foot shock; 10 sec, interval time; 15 sec/trial, 15 trials) を実施した。回避反応の判定は、FR 2 の 2 回の回避潜時がどちらも 10 秒未満の場合のみ回避成功とし、次式から “回避成功試行数 / 15 x 100 = 回避率 (Escape response %)” 回避率を求めた。また、各試行間 (休憩時間) に観察される回避反応以外の箱移動は、 “総箱移動数 / 15 x 100 = 試行間移動率 (Intertrial response %)” を求めて精神運動興奮 (Psychomotor stimulant) 作用の指標とした。

3) 統計処理

結果の統計解析は、正常対照と IES 負荷対照の差を Student-t で処理し、IES 負荷対照と被験薬投与群の回避率および試行間移動率の差を Steel 法により多重比較検定し、それぞれ、危険率 5%未満を有意差ありとして処理した。なお統計解析には SAS 統計解析ソフトを用いた。

第 8 表

試験化合物	電気ショック (IES) の有無	投与量 (mg/kg, po)	(平均% ± S E)	
			回避率	試行間移動率
正常対照	—		76.7 ± 9.1	7.3 ± 4.8
負荷対照	+		9.3 ± 9.3 ^{###}	0.7 ± 0.7
化合物 4 5	+	5.0	64 ± 9.8 ^{**}	6.7 ± 3.8

###: $p < 0.001$ 正常対照群との比較; **: $p < 0.01$ 負荷対照群との比較

試験結果によれば、化合物 4 5 は、IES 負荷によって生じる回避率の低下を有意に回復させ、抗うつ作用があることが示され、試験化合物投与の際、試行間移動率には負荷対照群と変化はなく、精神運動興奮作用は弱いことが示唆された。

化合物 4 5 の抗うつ作用（回避率低下抑制作用）は、アデノシン A_{2A} アゴニスト、CGS21680 ($20 \mu\text{g}/2 \mu\text{L}$) を試験第 2 日目 FRI の 30 分前に側坐核に微量注入すると、著しく減弱した。従って、本化合物の薬理作用は A_{2A} 受容体を介していることが示唆された。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として

含有することができる。またそれら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば口腔内、気道内、直腸内、皮下、筋肉内および静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、噴霧剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤、軟膏、テープ剤等がある。

経口投与に適当な、例えば乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、蔗糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニット等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調整される。腸内投与のための製剤は、例えばカカオ脂、水素化脂肪または水素化カルボン酸等の担体を用いて調製され、座剤として提供される。また、噴霧剤は、活性化合物そのものないし受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ活性化合物を微細な粒子として分散させ吸収を容易ならしめる担体等を用いて調製する。具体的には、乳糖、グリセリン等が例示される。活性化合物および用いる担体の性質により、エアロゾル、ドライパウダー等の製剤が可能である。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した希釈剤、香料、防腐剤、賦

形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される 1 種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物 (I) もしくはその薬理学的に許容される塩の有効量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度により異なるが、通常 1 日当たり、1~50 mg/kg を 3~4 回に分けて投与するのが好ましい。しかしながら、これら投与量に関しては前述の種々の条件により変動する。

図面の簡単な説明

図 1 はパーキンソン病モデル [1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP) 処置コモンマウスセット] における化合物 63 の合計パーキンソン症状得点を示す。vehicle とは試験化合物を含まない投与溶液を意味する。

図 2 はパーキンソン病モデル [1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP) 処置コモンマウスセット] における化合物 63 の合計自発運動量増加を示す。Vehicle とは試験化合物を含まない投与溶液を意味する。

発明を実施するための最良の形態

以下に、参考例、実施例、および製剤例を示す。¹H NMR 測定データにおいて多重度を示す記号の前に br とある場合は幅広のシグナルが測定されたことを意味する。例えば brs とは幅広のシングレットを意味する。

参考例 1

6-クロロ-2-メチルチオ-4-フェノキシピリミジン

(化合物 a)

フェノール、7.23g (76.9 mmol) を THF、100 ml に溶解し、0℃で水素化ナトリウム、3.69 g (60%, 153.8 mmol) を加え、次いで 4,6-ジクロロ-2-メチルチオピリミジン、15.0 g (76.9 mmol) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応物に水、酢酸エチルを加え抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し標記化合物 a、19.8 g (収率：定量的) を得た。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.43 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.28 (dt, J=7.4Hz, 1.5Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.4Hz, 1.5Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 2.38 (s, 3H)

Mass (m/z): 254, 252 (M⁺)

対応するジクロロピリミジン誘導体およびフェノール誘導体を用い、参考例 1 と同様に以下参考例 2～9 まで実施し、化合物 b～i を得た。

参考例 2

6 -クロロ- 4 - (3, 4 -ジメトキシフェノキシ) - 2 -メチルチオピリミジン
(化合物 b)

収率：定量的

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 6.88(d, J=9.4Hz, 1H), 6.72-6.66(m, 3H), 6.43(s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.86(s, 3H), 2.42(s, 3H)

Mass (m/z): 314, 312 (M⁺)

参考例 3

6 -クロロ- 4 - (2, 6 -ジメトキシフェノキシ) - 2 -メチルチオピリミジン
(化合物 c)

収率：92 %

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.81(t, J=8.4Hz, 1H), 6.64(dd, J=8.4Hz, 4.5Hz, 2H), 6.50(s, 1H), 3.78(s, 6H), 2.33(s, 3H)

Mass (m/z): 314, 312 (M⁺)

参考例 4

6 -クロロ- 4 - (3, 5 -ジメトキシフェノキシ) - 2 -メチルチオピリミジン
(化合物 d)

収率：83 %

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 6.44(s, 1H), 6.39-6.38(m, 1H), 6.31-6.30(m, 2H), 3.79(s, 6H), 2.45(s, 3H)

Mass (m/z): 314, 312 (M⁺)

参考例 5

6 -クロロ- 2 -メチルチオ- 4 - (4 -ニトロフェノキシ) ピリミジン
(化合物 e)

収率：74 %

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.31(dd, J=6.9Hz, 2.0Hz, 2H), 7.33(dd, J=6.9Hz,

2.0Hz, 2H), 6.67(s, 1H), 2.37(s, 3H)

Mass (m/z): 299, 297 (M⁺)

参考例 6

6-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルチオピリミジン

(化合物 f)

収率: 98 %

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.39(d, J=8.9Hz, 2H), 7.09(d, J=8.9Hz, 2H), 6.53(s, 1H), 2.38(s, 3H)

Mass (m/z): 288 (³⁵Cl³⁷Cl 体), 286 (³⁵Cl₂ 体) (M⁺)

参考例 7

6-クロロ-2-メチルチオ-4-(4-フェニルフェノキシ)ピリミジン

(化合物 g)

収率: 定量的

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.65-7.58(m, 4H), 7.48-7.33(m, 3H), 7.25-7.18(m, 2H), 6.52(s, 1H), 2.41(s, 3H)

Mass (m/z): 328, 326 (M⁺)

参考例 8

6-クロロ-2-メチルチオ-4-フェノキシ-5-フェニルピリミジン

(化合物 h)

収率: 定量的

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.50-7.31(m, 5H), 7.24-7.05(m, 5H), 2.28(s, 3H) Mass (m/z): 330, 328 (M⁺)

参考例 9

6-クロロ-5-メチル-2-メチルチオ-4-フェノキシピリミジン

(化合物 i)

収率: 定量的

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.40(t, J=7.4Hz, 2H), 7.24(t, J=7.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=7.4Hz, 1.0Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 2.45(s, 3H)

Mass (m/z): 268, 266 (M^+)

参考例 10

N - (2 -フロイル) - N' - (2 -メチルチオ- 4 -フェノキシピリミジン- 6 -イル) ヒドラジン

(化合物 j)

参考例1で得られる化合物a、4.0 g (15.8 mmol) と 2 -フリルヒドラジド、3.99 g (31.7 mmol) とをジオキサン、30 ml、水、10 ml 中で DBU、2.37 ml (15.84 mmol) を加え 5 時間還流した。反応物を室温に戻し溶媒を減圧留去後クロロホルムと水を加え抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し〔クロロホルム-メタノール (99 : 1) 〕、標記化合物 j、3.51 g (収率 : 65 %) を得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.38 (brs, 1H), 7.51 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.09 (m, 7H), 6.55 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.32 (s, 3H)

Mass (m/z): 342 (M^+)

参考例 11

N - [4 - (3,4 -ジメトキシフェノキシ) - 2 -メチルチオピリミジン- 6 -イル] - N' - (2 -フロイル) ヒドラジン

(化合物 k)

参考例2で得られる化合物b、8.0 g (25.6 mmol) と 2 -フリルヒドラジド、3.88 g (30.8 mmol) を DMF、50 ml に溶解し、DBU、4.61 ml (30.8 mmol) を加え 100 °C で 5 時間攪拌した。反応物を室温に戻し、クロロホルムと水を加え抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し〔クロロホルム-メタノール (98 : 2) 〕、標記化合物 k、4.97 g (収率 : 48 %) を得た。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.91 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

Mass (m/z): 402 (M^+)

参考例 3～9 で得られる化合物 c～i を用い、参考例 11 と同様にして以下参考例 12～18 まで実施し、化合物 L～r を得た。

参考例 12

N - [4 - (2,6 -ジメトキシフェノキシ) - 2 -メチルチオピリミジン- 6 -イル]
- N' - (2 -フロイル) ヒドラジン (化合物 L)

収率 : 35 %

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.27 (brs, 1H), 7.51 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.26-6.95 (m, 4H), 6.62-6.54 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.25 (s, 3H)

Mass (m/z): 402 (M⁺)

参考例 13

N - [4 - (3,5 -ジメトキシフェノキシ) - 2 -メチルチオピリミジン- 6 -イル]
- N' - (2 -フロイル) ヒドラジン
(化合物 m)

収率 : 21 %

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.21 (brs, 1H), 7.52 (dd, J=1.7Hz, 0.7Hz, 1H), 7.24 (dd, J=3.6Hz, 0.7Hz, 1H), 6.91 (d (br), J=2.0Hz, 1H), 6.57 (dd, J=3.6Hz, 2.0Hz, 1H), 6.32-6.30 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.40 (s, 3H)

Mass (m/z): 402 (M⁺)

参考例 14

N - [2 -メチルチオ- 4 - (4 -ニトロフェノキシピリミジン- 6 -イル)] - N' -
(2 -フロイル) ヒドラジン
(化合物 n)

収率 : 52 %

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.25 (dd, J=6.9Hz, 2.5Hz, 2H), 8.20 (brs, 1H), 7.54 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.04 (brs, 1H), 6.59 (dd, J=4.0Hz, 2.0Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.32 (s, 3H)

Mass (m/z): 387 (M⁺)

参考例 15

N - [4 - (4 -クロロフェノキシ) - 2 -メチルチオピリミジン- 6 - イル] - N' -
(2 -フロイル) ヒドラジン

(化合物 o)

収率 : 33 %

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.22 (brs, 1H), 7.54 (dd, J=1.7Hz, 0.7Hz, 1H), 7.34-
7.25 (m, 3H), 7.09-6.60 (m, 3H), 6.58 (dd, J=3.6Hz, 1.7Hz, 1H), 5.81 (s, 1H),
2.33 (s, 3H)

Mass (m/z): 378, 376 (M⁺)

参考例 16

N - [2 -メチルチオ- 4 - (4 -フェニルフェノキシ) ピリミジン- 6 -イル] -
N' - (2 -フロイル) ヒドラジン

(化合物 p)

収率 : 53 %

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58-7.16 (m, 11H), 6.54-6.52 (m, 1H), 5.81 (s, 1H),
2.35 (s, 3H)

Mass (m/z): 418 (M⁺)

参考例 17

N - (2 -メチルチオ- 4 -フェノキシ- 5 -フェニルピリミジン- 6 -イル) - N' -
(2 -フロイル) ヒドラジン

(化合物 q)

収率 : 24 %

Mass (m/z): 418 (M⁺)

参考例 18

N - (5 -メチル- 2 -メチルチオ- 4 -フェノキシピリミジン- 6 -イル) - N' -
(2 -フロイル) ヒドラジン

(化合物 r)

収率 : 35 %

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 9.24 (brs, 1H), 7.51-7.09 (m, 8H), 6.52 (dd, J=3.5Hz,

2.0Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 2.15(s, 3H)

Mass (m/z): 356 (M⁺)

参考例 19

N - (4 -クロロ- 2 -メチルチオピリミジン- 6 -イル) - N' - (2 -フロイル) ヒ
ドラジン

(化合物 s)

4,6 -ジクロロ- 2 -メチルチオピリミジン、15 g (76.9 mmol) と 2 -フリルヒド
ラジド、14.3 g (113 mmol) を THF、100 ml に溶解し、DBU、16.7 ml (121.5
mmol) を加え室温で 5 時間攪拌した。反応物にクロロホルムと水を加え抽出した。
有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムク
ロマトグラフィーにより精製し〔クロロホルム-メタノール (96 : 4) 〕、標記化合
物 s、16.0 g (収率 : 73 %) を得た。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.22(brs, 1H), 7.54(s, 1H), 7.28-7.27(m, 1H),
7.18(brs, 1H), 6.60-6.58(m, 1H), 6.36(s, 1H), 2.50(s, 3H)

Mass (m/z): 286, 284 (M⁺)

参考例 20

N - (4 -クロロ- 2 -メチルチオ- 5 -フェニルピリミジン- 6 -イル) - N' - (2 -
フロイル) ヒドラジン

(化合物 t)

4,6 -ジクロロ- 2 -メチルチオ- 5 -フェニルピリミジン、25 g (92.2 mmol) と
2 -フリルヒドラジド、12.8 g (101.1 mmol) を THF、180 ml に溶解し、DBU、15.2
ml (110.6 mmol) を加え室温で一夜攪拌した。反応物にクロロホルムと水を加え抽
出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を減圧留去し、シリカゲル
カラムクロマトグラフィーにより精製し〔クロロホルム-メタノール (99 : 1) 〕、
標記化合物 t、24.4 g (収率 : 73 %) を得た。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.63(brs, 1H), 7.56-7.37(m, 6H), 7.17(d, J=3.0Hz,
1H), 6.96(brs, 1H), 6.54(dd, J=3.5Hz, 1.5Hz, 1H), 2.48(s, 3H)

Mass (m/z): 362, 360 (M⁺)

ヒドラジド誘導体いくつかと参考例 1 で得られる化合物 a を用い、参考例 1 1 と同様に以下参考例 2 1 ~ 2 4 まで実施し、化合物 u ~ x を得た。

参考例 2 1

N - (2 -メチルチオ- 4 -フェノキシピリミジン- 6 -イル) - N' -ベンゾイルヒドラジン

(化合物 u)

収率 : 32 %

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.40 (brs, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.59-7.08 (m, 9H), 5.73 (s, 1H), 2.33 (s, 3H)

Mass (m/z): 352 (M^+)

参考例 2 2

N - (2 -メチルチオ- 4 -フェノキシピリミジン- 6 -イル) - N' - (3 -アニソイル) ヒドラジン

(化合物 v)

収率 : 42 %

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.60 (brs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40-7.05 (m, 8H), 5.78 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

Mass (m/z): 381 (M^+)

参考例 2 3

N - (2 -メチルチオ- 4 -フェノキシピリミジン- 6 -イル) - N' - ニコチノイルヒドラジン (化合物 w)

収率 : 50 %

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 10.71 (brs, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.02 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.77 (dd, $J=4.7\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 8.21 (dd, $J=7.9\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.43 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.25 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 5.69 (s, 1H), 2.29 (s, 3H)

Mass (m/z): 353 (M^+)

参考例 2 4

N - (2 -メチルチオ- 4 -フェノキシピリミジン- 6 -イル) - N' - (2 -テノイル) ヒドラジン

(化合物 x)

収率 : 71 %

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 10.54 (brs, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 4H), 5.62 (s, 1H), 2.28 (s, 3H)

Mass (m/z): 358 (M^+)

参考例 25

N - (2 -メチルチオ- 4 -ピペリジノピリミジン- 6 -イル) - N' - (2 -フロイル) ヒドラジン

(化合物 y)

参考例 19 で得られる化合物 s、6.4 g (22.5 mmol) にピペリジン、30 ml、ジメチルアミノピリジン 5 mg を加え、一夜加熱環流した。反応物を室温に戻し、減圧濃縮した後クロロホルムと水を加え抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール (99 : 1)〕により精製し標記化合物 y、4.8 g (収率 : 64 %) を得た。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 10.24 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (d, $J=3.46\text{Hz}$, 1H), 6.66 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.5Hz , 1H), 5.42 (s, 1H), 3.48-3.37 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.59-1.47 (m, 6H)

Mass (m/z): 333 (M^+)

参考例 19 で得られる化合物 s と対応する試薬 (モルホリン、1 -メチルピペラジン) を用い、参考例 25 と同様にして以下参考例 26 ~ 27 まで実施し、化合物 z および化合物 a a を得た。

参考例 26

N - (2 -メチルチオ- 4 -モルホリノピリミジン- 6 -イル) - N' - (2 -フロイル) ヒドラジン

(化合物 z)

収率 : 30 %

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 10.27(brs, 1H), 8.73(brs, 1H), 7.90(s, 1H), 7.25(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.66(dd, $J=3.0\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 5.44(s, 1H), 3.62-3.51(m, 4H), 3.44-3.38(m, 4H), 2.37(s, 3H)

Mass (m/z): 335 (M^+)

参考例 27

N - [4 - (4 -メチルピペラジニル) - 2 -メチルチオピリミジン- 6 -イル] -
N' - (2 -フロイル) ヒドラジン

(化合物 a a)

収率: 84 %

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 10.20(brs, 1H), 8.67(brs, 1H), 7.88(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.65(dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 5.44(s, 1H), 3.45-3.37(m, 4H), 2.36(s, 3H), 2.34-2.23(m, 4H), 2.18(s, 3H)

Mass (m/z): 348 (M^+)

参考例 28

N - [2 -メチルチオ- 4 - (4 -フェニルピペラジニル) ピリミジン- 6 -イル] -
N' - (2 -フロイル) ヒドラジン

(化合物 b b)

参考例19で得られる化合物s、6.0 g (21.1 mmol) に DMSO 12 ml、1 -フェニルピペラジン、8.06 ml (52.75 mmol) を加え、130 °Cで一夜攪拌した。反応液を室温に戻し、クロロホルムと水を加え抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、残渣にクロロホルム次いでヘキサンを加え、析出した固体を濾取した。固体をヘキサンで洗浄後減圧乾燥することで標記化合物b b、4.9 g (収率: 57 %)を得た。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 10.29(brs, 1H), 8.73(brs, 1H), 7.91(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.19(m, 3H), 6.95(d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.80(t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.68(dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 5.50(s, 1H), 3.63-3.41(m, 4H), 3.26-3.11(m, 4H), 2.39(s, 3H)

Mass (m/z): 410 (M^+)

参考例 29

N - [4 - (4 -ベンジルピペラジニル) - 2 -メチルチオピリミジン- 6 -イル] - N' - (2 -フロイル) ヒドラジン

(化合物 c c)

参考例 1.9 で得られる化合物 s とベンジルピペラジンをを用い、参考例 2.8 と同様にして標記化合物 c c を得た。

収率 : 87 %

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 10.28 (brs, 1H), 8.71 (brs, 1H), 7.90 (dd, J=1.7Hz, 0.7Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 5H), 7.25 (dd, J=3.3Hz, 0.7Hz, 1H), 6.66 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.48 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.38 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.35 (s, 3H)

Mass (m/z): 424 (M⁺)

参考例 30

N - (2 -メチルチオ- 4 -モルホリノ- 5 -フェニルピリミジン- 6 -イル) - N' - (2 -フロイル) ヒドラジン

(化合物 d d)

参考例 2.0 で得られる化合物 t を用い、参考例 2.5 と同様にして標記化合物 d d を得た。

収率 : 94 %

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.86 (brs, 1H), 7.50-7.31 (m, 6H), 7.12 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.95 (brs, 1H), 6.51 (t, J=3.5Hz, 1.5Hz, 1H), 3.50 (t, J=4.5Hz, 4H), 3.21 (t, J=4.9Hz, 4H), 2.46 (s, 3H)

Mass (m/z): 411 (M⁺)

参考例 31

N - (5 -エトキシカルボニル- 2 -メチルチオピリミジン- 6 -イル) - N' - (2 -フロイル) ヒドラジン

(化合物 e e)

5 -エトキシカルボニル- 4 -クロロ- 2 -メチルチオピリミジンと 2 -フリルヒド

ラジドを用い参考例 19 と同様にして標記化合物 e e を得た。

収率 : 63 %

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 10.09 (brs, 1H), 9.06 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 4.38 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.40 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 322 (M^+)

実施例 1

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) - 7 -フェノキシ [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

(化合物 1)

五酸化ニリン、4.80 g (16.9 mmol) をキシレン、80 ml に懸濁させこれにヘキサメチルジシロキサン、7.18 ml (33.8 mmol) を加え、90 °C で 2 時間攪拌した。次いで、参考例 10 で得られる化合物 j、3.85 g (11.2 mmol) を加え、5 時間加熱回流した。反応物を室温に戻し、酢酸エチルと水を加え抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-ヘキサン (9:1)〕により精製し主生成物、2.83 g を得た。

得られた主生成物、2.8 g を DMSO、25 ml に溶解し、ペラトリルアミン、6.98 ml (46.3 mmol) を加え 140 °C で 2 時間攪拌した。反応物を室温に戻しクロロホルムと水を加え抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-酢酸エチル (3:1)〕で精製し標記化合物 1、3.02 g (収率 : 62 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58-7.57 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.28-7.14 (m, 4H), 6.87-6.82 (m, 3H), 6.59-6.42 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.63 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)

Mass (m/z): 443 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1616, 1589, 1513, 1207

融点 : 133.4-134.0 °C

参考例 11～18 で得られる化合物 k～r を用い、実施例 1 と同様にして以下実施例 2～9 まで実施し、化合物 2～9 を得た。

実施例 2

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 7 - (3,4 -ジメトキシフェノキシ) - 2 - (2 -フリル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン

(化合物 2)

収率 : 53 % (アモルファス)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58-7.57(m, 1H), 7.15(d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.91-6.74(m, 5H), 6.57-6.51(m, 2H), 6.14(s, 1H), 4.66(d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.91(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 3H)

Mass (m/z): 503 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1639, 1596, 1267, 1202

実施例 3

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 7 - (2,6 -ジメトキシフェノキシ) - 2 - (2 -フリル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン

(化合物 3)

収率 : 18 % (黄色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.56(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H); 7.19(t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.92(s, 1H), 6.84-6.82(m, 2H), 6.67(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.54(dd, $J=3.5\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 6.45(t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 6.11(s, 1H), 4.65(d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.88(s, 6H), 3.79(s, 6H)

Mass (m/z): 503 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1629, 1594, 1577, 1479, 1224

融点 : 60.5-60.9 $^{\circ}\text{C}$

実施例 4

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 7 - (3,5 -ジメトキシフェノキシ) - 2 - (2 -フリル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン

(化合物 4)

収率：45 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=2.0\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.16(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 6.89-6.84(m, 3H), 6.57-6.53(m, 2H), 6.38-6.36(m, 3H), 6.22(s, 1H), 4.66(d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.88(d, $J=3.5\text{Hz}$, 6H), 3.78(s, 6H)

Mass (m/z): 503 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3244, 2920, 2820, 1637, 1601, 1417, 1213

融点：85.6-89.5 $^{\circ}\text{C}$

実施例 5

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) - 7 - (4 -ニトロフェノキシ) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

(化合物 5)

収率：14 % (黄色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.59-6.25(m, 12H), 4.65(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86(s, 3H)

Mass (m/z): 488 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1600, 1587, 1321, 1234

融点：51.5-52.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 6

7 - (4 -クロロフェノキシ) - 5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

(化合物 6)

収率：67 % (淡黄色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.59(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.38(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.17(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.11(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.87-6.82(m, 3H), 6.59-6.55(m, 2H), 6.24(s, 1H), 4.59(d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.88(d, $J=7.6\text{Hz}$, 6H)

Mass (m/z): 479, 477 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3419, 3120, 2925, 2820, 1637, 1417, 1213

融点：82.5-94.5 $^{\circ}\text{C}$

実施例 7

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) - 7 - (4 -フェニル
フェノキシ) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(化合物 7)

収率: 42 % (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.65-7.57(m, 5H), 7.49-7.33(m, 3H), 7.27-7.23(m, 2H),
7.17-7.15(m, 1H), 6.88-6.78(m, 3H), 6.57-6.54(m, 1H), 6.24(s, 1H), 4.64(d,
J=5.9Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.84(s, 3H)

Mass (m/z): 519 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1635, 1592, 1415, 1226

融点: 75.8-76.8 °C

実施例 8

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) - 7 -フェノキシ- 8
-フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(化合物 8)

収率: 65 % (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.92(dd, J=7.2Hz, 1.7Hz, 2H), 7.57(d, J=1.0Hz, 1H),
7.48-7.13(m, 9H), 6.77-6.73(m, 2H), 6.66(dd, J=8.2Hz, 2.0Hz, 1H), 6.56-
6.53(m, 2H), 4.42(d, J=5.9Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.81(s, 3H)

Mass (m/z): 519 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1635, 1591, 1583

融点: 83.5-90.5 °C

実施例 9

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) - 8 -メチル- 7 -フ
エノキシ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(化合物 9)

収率: 53 % (黄色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.59(t, J=1.0Hz, 1H), 7.37(t, J=7.4Hz, 2H), 7.22-

7.09 (m, 4H), 6.76-6.65 (m, 3H), 6.56 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 6.35 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

Mass (m/z): 457 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1517, 1511, 1490, 1465, 1361

融点: 160.2-163.5 °C

実施例 10

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) - 7 -フェニルチオ [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

(化合物 10)

五酸化ニリン、28.8 g (101 mmol) をキシレン、110 ml に懸濁させこれにヘキサメチルジシロキサン、42.8 ml (201 mmol) を加え、90 °C で 2 時間撹拌した。次いで、参考例 19 で得られる化合物 s、19.2 g (67.3 mmol) を加え、5 時間加熱環流した。反応物を室温に戻し、酢酸エチルと水を加え抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール (99:1)〕により精製し主生成物 10.7 g を得た。

得られた主生成物、1.0 g を THF、5 ml に溶解し、チオフェノール、462 μl (4.5 mmol)、DBU、841 μl (5.63 mmol) を加え、3 時間加熱環流した。反応物を室温に戻し、クロロホルムと水を加え抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル-ヘキサン (1:4)〕により精製し 2 - (2 -フリル) - 5 -メチルチオ- 7 -フェニルチオ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン、0.92 g (収率: 43 %) を得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.67-7.59 (m, 3H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.18 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.55 (dd, $J=4.0\text{Hz}$, 1.5Hz , 1H), 2.64 (s, 3H)

Mass (m/z): 340 (M^+)

得られた 2 - (2 -フリル) - 5 -メチルチオ- 7 -フェニルチオ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン、1.43 g (4.21 mmol) を DMSO、10 ml に溶解し、ベラトリルアミン、1.90 ml (12.6 mmol) を加え 140 °C で 2 時間撹拌した。反応物を室温に

戻しクロロホルムと水を加え抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール (99:1)〕で精製し標記化合物 10、1.08 g (収率: 93 %) を白色固体として得た。

収率: 93 % (黄色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.67-6.30 (m, 13H), 4.70 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)

Mass (m/z): 459 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1621, 1610, 1575, 1508

融点: 62.5-63.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 11

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) - 8 -フェニル- 7 -フェニルチオ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(化合物 11)

参考例 20 で得られる化合物 t を用い、実施例 10 と同様にして標記化合物 (11) を得た。

収率: 23 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.68 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, 1.5Hz, 2H), 7.59-7.31 (m, 9H), 7.14 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.0Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 6.51 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 6.35 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.30 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)

Mass (m/z): 535 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1621, 1612, 1567, 1265

融点: 210.5-211.5 $^{\circ}\text{C}$

参考例 12

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 7 -フェノキシ- 2 -フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(化合物 12)

参考例 21 で得られる化合物 u を用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 12 を

得た。

収率：28 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.21-8.17(m, 2H), 7.47-7.40(m, 4H), 7.28-7.18 (m, 3H), 6.92-9.86(m, 3H), 6.50-6.47(m, 1H), 6.18(s, 1H), 4.69(d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.89(s, 3H), 3.88(s, 3H)

Mass (m/z): 453 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1592, 1589, 1459, 1396, 1205

融点：45.5-46.0 $^{\circ}\text{C}$

参考例 22 ~ 24 で得られる化合物 v、w、x を用い、実施例 12 と同様にし以下実施例 13 ~ 15 まで実施し、化合物 13 ~ 15 を得た。

実施例 13

2 - (3 - アニシル) - 5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 7 - フェノキシ
[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

(化合物 13)

収率：59 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.79(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.73(t, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.18(m, 6H), 7.03-6.83(m, 4H), 6.50(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.69(d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.89(s, 3H), 3.88(s, 6H)

Mass (m/z): 483 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1637, 1592, 1589, 1575, 1394

融点：135.5-136.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 14

5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 7 - フェノキシ - 2 - (3 - ピリジル)
[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

(化合物 14)

収率：31 % (黄色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 9.41(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.68(dd, $J=4.5\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 8.45(dt, $J=7.9\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 7.47-7.37(m, 3H), 7.29-7.18(m, 3H), 6.92-

6.82(m, 4H), 6.55(t, J=5.4Hz, 1H), 6.21(s, 1H), 4.65(d, J=5.4Hz, 2H),
3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H)

Mass (m/z): 454 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1639, 1618, 1600, 1519, 1490, 1232

融点: 159.5-160.0 °C

実施例 15

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 7 -フェノキシ- 2 - (2 -チエニル)
[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

(化合物 15)

収率: 47 % (黄色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.81(dd, J=3.5Hz, 0.99Hz, 1H), 7.45-7.38(m, 3H),
7.26-7.11(m, 4H), 6.90-9.83(m, 3H), 6.50(t, J=5.9Hz, 1H), 6.15(s, 1H),
4.65(d, J=5.9Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H)

Mass (m/z): 459 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1631, 1604, 1585, 1390, 1213

融点: 110.5-111.0 °C

参考例 25 ~ 30 で得られる化合物 y ~ d d をそれぞれ用い、実施例 1 と同様に
して以下実施例 16 ~ 21 まで実施し、化合物 16 ~ 21 を得た。

実施例 16

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) - 7 -ピペリジノ
[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

(化合物 16)

収率: 58 % (アモルファス)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.55(t, J=1.0Hz, 1H), 7.2(d, J=3.5Hz, 1H), 6.95-
6.79(m, 3H), 6.54-6.52(m, 1H), 6.30(t, J=5.4Hz, 1H), 5.97(s, 1H), 4.67(d,
J=5.4Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.63-3.57(m, 4H), 1.77-1.63(m, 6H)

Mass (m/z): 434 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1637, 1594, 1456, 1265

実施例 17

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) - 7 -モルホリノ
[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(化合物 17)

収率：30 % (橙色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.56(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.14(d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.95-6.91(m, 1H), 6.84(d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.55(dd, $J=3.5\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 6.32(t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 5.98(s, 1H), 4.68(d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.89(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.82(t, $J=5.4\text{Hz}$, 4H), 3.58(t, $J=5.4\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 436 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1635, 1614, 1577, 1511, 1423

融点：61.5-62.5 $^{\circ}\text{C}$

実施例 18

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) - 7 - (4 -メチルピ
ペラジニル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(化合物 18)

収率：24 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.55(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.99-6.82(m, 3H), 6.54(dd, $J=3.0\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 6.35-6.32(m, 1H), 5.99(s, 1H), 4.67(d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.88(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.62(t, $J=4.5\text{Hz}$, 4H), 2.51(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.36(s, 3H)

Mass (m/z): 449 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1672, 1610, 1459, 1288

融点：161.5-162.7 $^{\circ}\text{C}$

実施例 19

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) - 7 - (4 -フェニル
ピペラジニル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(化合物 19)

収率：20 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.56 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.13 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.83 (m, 7H), 6.54 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.70 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 4H)

Mass (m/z): 511 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1596, 1496, 1423, 1228

融点：80.5-81.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 20

7 - (4 -ベンジルピペラジニル) - 5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

(化合物 20)

収率：62% (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.56 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 7.13 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.66Hz, 1H), 6.82-6.95 (m, 3H), 6.54 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.65Hz, 1H), 6.34 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.66 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.55 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 525 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1637, 1618, 1593, 1516, 1464, 1458, 1442, 1425, 1265, 1223

融点：62-68 $^{\circ}\text{C}$

実施例 21

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) - 7 -モルホリノ - 8 -フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

(化合物 21)

収率：49 % (淡黄色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.73 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.28 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.84 (m, 3H), 6.51 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.98Hz, 1H), 6.41 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.72 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s,

6H), 3.62 (t, J=4.0Hz, 4H), 3.26 (t, J=4.9Hz, 4H)

Mass (m/z): 512 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1646, 1591, 1515, 1236

融点: 170.5-171.2 °C

実施例 22

8 - エトキシカルボニル - 5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン

(化合物 22)

参考例 31 で得られる化合物 e e を用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 22 を得た。

収率: 34 % (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.74 (s, 1H), 7.59 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.36 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.99-6.83 (m, 4H), 6.58 (dd, J=3.5Hz, 1.5Hz, 1H), 4.83 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.48 (q, J=7.4Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 1.45 (t, J=7.4Hz, 3H)

Mass (m/z): 423 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1714, 1604, 1581, 1519, 1259

融点: 145.5-151.5 °C

実施例 23

5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) - 8 - ヒドロキシ メチル [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン

(化合物 23)

実施例 22 で得られる化合物 22、5.0 g (11.8 mmol) をジクロロメタン 70 ml に溶解し、攪拌しながら水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1 M) 30 ml を -78 °C で滴下した。1 時間後反応物を 0 °C までゆっくり昇温しさらに 2 時間攪拌した。ついで飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、反応物中の固形物を濾取により取り除き濾液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え得られた固体を濾取し酢酸エチルで洗浄し標記化合物 23、2.5 g (収率: 62 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.67(t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.87(s, 1H), 7.22(d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 7.07(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.83(m, 2H), 6.72(dd, $J=3.5\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 5.16(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.65-4.62(m, 4H), 3.73(s, 3H), 3.70(s, 3H)

Mass (m/z): 381 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1629, 1587, 1523, 1267

融点: 190.5-191.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 24

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 8 -ホルミル- 2 - (2 -フリル)
[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(化合物 24)

実施例 23 で得られる化合物 23、500 mg (1.31 mmol) をジクロロメタン 20 ml に懸濁させ、これに二酸化マンガン、1.14 g (13.1 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、固形物をセライトを通して濾取し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し標記化合物 24、420 mg (収率: 85 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 10.31(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.62(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.34(d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.85(m, 4H), 6.60(dd, $J=3.5\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 4.87(d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.89(s, 6H)

Mass (m/z): 379 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1626, 1585, 1321, 1240

融点: 184.5-185.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 25

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) - 8 - (4 -メチルピペラジニルメチル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(化合物 25)

実施例 24 で得られる化合物 24、200 mg (0.53 mmol) を 1,2 -ジクロロエタン 20 ml に溶解し、N -メチルピペラジン、62 μl (0.55 mmol) を加え室温で 5 時間

撈拌した。次いで、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、168 mg (0.79 mmol) を 0 °C で加え室温で一晩撈拌した。反応物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去後、エタノールより再結晶することで標記化合物 2 5、173 mg (収率: 71 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.93 (s, 1H), 7.60 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.99-6.83 (m, 3H), 6.56 (dd, J=3.5Hz, 2.0Hz, 1H), 6.40 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.75 (d, J=5.9Hz, 4H), 3.88 (s, 6H), 2.78-2.31 (m, 8H), 2.89 (s, 3H)

Mass (m/z): 463 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1618, 1589, 1511, 1432, 1278

融点: 147.5-148.0 °C

実施例 2 6

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 -フリル) - 8 - (4 -フェニル
ピペラジニルメチル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン

(化合物 2 6)

実施例 2 4 で得られる化合物 2 4 および N -フェニルピペリジンを用い、実施例 2 5 と同様にして実施例 2 6 を実施し、化合物 2 6 を得た。

収率: 53 % (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.96 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 3H), 6.98-6.81 (m, 6H), 6.56 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.50 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.78 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.22 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.76 (t, J=5.6Hz, 4H)

Mass (m/z): 525 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3128, 2816, 1579, 1260, 1235

融点: 192.0-194.0 °C

実施例 2 7

5 - (3,4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 8 - (4 -フルオロアニリノメチル) - 2
- (2 -フリル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン

(化合物 2 7)

実施例 24 で得られる化合物 24、800 mg (2.11 mmol) を 1,2-ジクロロエタン 60 ml に溶解し、4-フルオロアニリン、0.21 ml (2.22 mmol) を加え室温で 5 分間攪拌した。次いで、酢酸 0.13 ml (2.22 mmol) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 671 mg (3.17 mmol) を 0 °C で加え室温で 3.5 時間攪拌した。反応物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、エタノールより再結晶することで標記化合物 27、800 mg (収率: 80 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.90 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.92-6.83 (m, 5H), 6.68-6.58 (m, 3H), 6.40 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.73 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.55 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.88 (t, $J=3.3\text{Hz}$, 6H)

Mass (m/z): 474 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3373, 3230, 1618, 1583, 1512

融点: 154.0-154.2 °C

実施例 28

5 - (3,4-ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2-フリル) - 8-モルホリノメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

(化合物 28)

実施例 24 で得られる化合物 24 およびモルホリンを用い、実施例 27 と同様にして実施例 28 を実施し、化合物 28 を得た。

収率: 89 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.86 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 6.43 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 423 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3327, 2821, 1628, 1587

融点: 148.0-149.0 °C

実施例 29

7-クロロ-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]
トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン
 (化合物 29)

アルゴン雰囲気下、五酸化ニリン、50.0 g (350 mmol) をキシレン、70 ml に懸濁させ、これにヘキサメチルジシロキサン、75 ml (350 mmol) を加え 90 °C で約 1 時間半加熱した。内容物がほぼ溶解した後、参考例 19 で得られる化合物 s、20.0 g (70 mmol) を加え、さらに 160 °C で 2 時間加熱した。反応終了後、反応溶液にクロロホルム、水を加え、冷却下でアンモニア水を加えて水層をアルカリ性にしてからクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-酢酸エチル (1:1)〕で精製し、主生成物、12.1 g を得た。

得られた主生成物、12.1 g を THF、120 ml に溶解し、氷冷下 DBU、10.5 ml (70 mmol) を加え、室温で約 1 時間攪拌した。この間に反応溶液からは固体が析出した。さらにベラトリルアミン、21.0 ml (140 mmol) を加え、50 °C で約 3 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をクロロホルムで希釈してから水洗し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣を、酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 29、14.0 g (収率: 80 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.60 (dd, J=1.7Hz, 0.7Hz, 1H), 7.20 (dd, J=3.3Hz, 0.7Hz, 1H), 6.94-6.98 (m, 3H), 6.85 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.61 (brs, 1H), 6.58 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 4.74 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H) Mass (m/z): 387, 385 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 2359, 1630, 1616, 1585, 1515

融点: 193 °C

実施例 30

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-フェノキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン
 (化合物 30)

実施例 1 で得られる化合物 1、500 mg (1.12 mmol) をトリフルオロ酢酸、5 ml

に溶解し、アニソール、400 μ l (4.5 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸、490 μ l (4.5 mmol) を加え 0 $^{\circ}$ C～室温で 4 時間攪拌した。反応物にクロロホルムと水を加え抽出し有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製後エタノールより再結晶し標記化合物 30、218 mg (収率: 66 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.17 (brs, 2H), 7.92 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.26-7.15 (m, 4H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.23 (s, 1H)

Mass (m/z): 293 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1662, 1619, 1568, 1405, 1245

融点: 167.5-171.5 $^{\circ}$ C

元素分析; $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ として

実測値 (%): C 61.41, H 3.81, N 23.99

計算値 (%): C 61.43, H 3.78, N 23.88

実施例 2～7 で得られる化合物 2～7 を用い、実施例 30 と同様にして以下順に実施例 31～36 を実施し、化合物 31～36 を得た。

実施例 31

5-アミノ-7-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリ
アゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 31)

収率: 81 % (黄色固体)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.14 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)

Mass (m/z): 353 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1673, 1656, 1614, 1511, 1402

融点: 197.2-198.5 $^{\circ}$ C

元素分析; $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%): C 57.23, H 4.31, N 19.44

計算値 (%): C 57.20, H 4.35, N 19.62

実施例 3 2

5 -アミノ- 7 - (2, 6 -ジメトキシフェノキシ) - 2 - (2 -フリル) [1, 2, 4]トリ
アゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 3 2)

収率 : 73 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.59(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.16(m, 3H), 6.66(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.56(dd, $J=3.5\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 6.19(s, 1H), 5.86(brs, 2H), 3.79(s, 6H)

Mass (m/z): 353 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1604, 1481, 1405, 1222

融点 : 268.5-269.5 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$ として

実測値 (%) : C 57.50, H 4.23, N 19.20

計算値 (%) : C 57.79, H 4.28, N 19.82

実施例 3 3

5 -アミノ- 7 - (3, 5 -ジメトキシフェノキシ) - 2 - (2 -フリル) [1, 2, 4]トリ
アゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 3 3)

収率 : 92 % (淡褐色固体)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.19(brs, 2H), 7.91(dd, $J=2.0\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.15(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 6.70(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 6.37(s, 3H), 6.24(s, 1H), 3.73(s, 6H)

Mass (m/z): 353 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3070, 1684, 1608, 1560, 1406

融点 : 178.0-179.0 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$ として

実測値 (%) : C 57.99, H 4.40, N 19.56

計算値 (%) : C 57.79, H 4.28, N 19.82

実施例 3 4

5 -アミノ- 2 - (2 -フリル) - 7 - (4 -ニトロフェノキシ) [1, 2, 4]トリアゾロ

[1, 5-c]ピリミジン (化合物 3 4)

収率 : 46 % (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.30(dd, J=6.8Hz, 2.0Hz, 2H), 7.64(t, J=1.0Hz, 1H), 7.29-7.20(m, 3H), 6.60(dd, J=3.5Hz, 1.5Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 5.92(brs, 2H)Mass (m/z): 338 (M⁺)IR (KBr, cm⁻¹): 1670, 1616, 1604, 1587, 1490, 1348

融点 : 274.3-274.7 °C

元素分析 ; C₁₅H₁₆N₆O₄ 0.2H₂O として

実測値 (%) : C 52.82, H 2.98, N 24.40

計算値 (%) : C 52.70, H 3.07, N 24.58

実施例 3 5

5-アミノ-7-(4-クロロフェノキシ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ
[1, 5-c]ピリミジン (化合物 3 5)

収率 : 64 % (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.16(brs, 2H), 7.92-7.91(m, 1H), 7.48(dd, J=6.6Hz, 2.0Hz, 2H), 7.23(dd, J=6.6Hz, 2.0Hz, 2H), 7.16-7.15(m, 1H), 6.71 (dd, J=3.6Hz, 2.0Hz, 1H), 6.32(s, 1H)Mass (m/z): 329, 327 (M⁺)IR (KBr, cm⁻¹): 3320, 3260, 3136, 1662, 1605, 1228

融点 : 250.0-251.0 °C

元素分析 ; C₁₅H₁₀ClN₅O₂ として

実測値 (%) : C 55.03, H 3.07, N 21.13

計算値 (%) : C 54.97, H 3.08, N 21.37

実施例 3 6

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-フェニルフェノキシ)[1, 2, 4]トリアゾ
ロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 3 6)

収率 : 61 % (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.19(brs, 2H), 7.91(d, J=1.0Hz, 1H), 7.74-7.66(m,

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.48 (t, J=6.9Hz, 2H), 7.37 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.27 (dd, J=6.9Hz, 2.0Hz, 2H), 7.16 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.70 (dd, J=3.5Hz, 1.5Hz, 1H), 6.32 (s, 1H)

Mass (m/z): 369 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1668, 1606, 1560, 1486, 1226

融点: 264.8-267.2 °C

元素分析; C₂₁H₁₅N₅O₂ として

実測値 (%): C 68.04, H 4.02, N 18.86

計算値 (%): C 68.28, H 4.09, N 18.96

実施例 37

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-フェニルチオ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 37)

実施例 10 で得られる化合物 10 を用い、実施例 30 と同様にして標記化合物 37 を得た。

収率: 61 % (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.66-7.46 (m, 6H), 7.15-7.14 (m, 1H), 6.57-6.54 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.14 (brs, 2H)

Mass (m/z): 309 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1668, 1652, 1596, 1548

融点: 241.5-242.5 °C

元素分析; C₁₅H₁₁N₅OS 0.1H₂O として

実測値 (%): C 58.10, H 3.53, N 22.58

計算値 (%): C 58.09, H 3.31, N 22.58

実施例 16 ~ 20 で得られる化合物 16 ~ 20 を用い、実施例 30 と同様にして以下順に実施例 38 ~ 42 を実施し、化合物 38 ~ 42 を得た。

実施例 38

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-ピペリジノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 38)

収率: 49 % (茶色固体)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.85(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.53(brs, 2H), 7.05 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.66(dd, $J=3.5\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 5.98(s, 1H), 3.55-3.50(m, 4H), 1.65-1.48(m, 6H)

Mass (m/z): 284 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1577, 1469, 1457, 1378

融点: 224.5-225.5 $^{\circ}\text{C}$

実施例 39

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-モルホリノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 39)

収率: 44 % (茶色固体)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.88(t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.66(brs, 2H), 7.07 (dd, $J=3.6\text{Hz}$, 1.0Hz , 1H), 6.67(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 6.04(s, 1H), 3.69(t, $J=4.3\text{Hz}$, 4H), 3.47(t, $J=4.3\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 286 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1662, 1619, 1596, 1438

融点: 99.5-100.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 40

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-メチルピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 40)

収率: 53 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.58(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.55(dd, $J=3.5\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 6.03(s, 1H), 5.61(brs, 2H), 3.57(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.50(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.35(s, 3H)

Mass (m/z): 299 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1664, 1600, 1442, 1226

融点: 239.5-240.0 $^{\circ}\text{C}$

元素分析; $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}$ として

実測値 (%): C 56.17, H 5.71, N 32.43

計算値 (%) : C 56.18, H 5.72, N 32.75

実施例 4 1

5 -アミノ- 2 - (2 -フリル) - 7 - (4 -フェニルピペラジニル) [1, 2, 4] トリア
ゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 4 1)

収率 : 62 % (淡黄色固体)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.87 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (brs, 2H), 7.24 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.81 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.67 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.68 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 4H), 3.23 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z) : 361 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1652, 1610, 1606, 1444, 1232

融点 : 261.5-262.0 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ として

実測値 (%) : C 63.24, H 5.37, N 26.83

計算値 (%) : C 63.14, H 5.30, N 27.13

実施例 4 2

5 -アミノ- 7 - (4 -ベンジルピペラジニル) - 2 - (2 -フリル) [1, 2, 4] トリア
ゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 4 2)

収率 : 40 % (白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 5H), 7.15 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.62 (brs, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.55 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.53 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H) Mass (m/z) : 375 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1653, 1608, 1558, 1442

融点 : 210-220 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

元素分析 ; $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) : C 62.10, H 5.60, N 25.33

計算値 (%) : C 62.19, H 5.79, N 25.38

実施例 4 3

5 -アミノ- 2 - (2 -フリル) - 7 -ピペラジニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン塩酸塩 (化合物 4 3)

収率 : 70 % (白色粉末)

実施例 4 2 で得られる化合物 4 2、6.0 g (15.98 mmol) をクロロホルム 50 ml に溶解し、クロロ炭酸ビニル 5.1 g (48.0 mmol) を加え 0 °C ~ 室温で 1 時間撹拌した。溶媒を減圧留去後、残渣にメタノール、10 ml、飽和塩化水素-メタノール溶液、50 ml を加え、80 °C で 2 時間環流させた。溶媒を減圧留去後、エタノールより再結晶し標記化合物 4 3、3.58 g (収率 : 58 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 9.74 (brs, 1H), 8.04 (dd, J=1.7Hz, 0.7Hz, 1H), 7.46 (dd, J=3.3Hz, 0.7Hz, 1H), 6.79 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.21 (brs, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.89 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.17 (t, J=5.0Hz, 4H)

Mass (m/z): 285 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3122, 3093, 2954, 1684, 1646, 1637, 1458

融点 : 260-280 °C (分解)

元素分析 ; C₁₃H₁₅N₇O₂ 1.5HCl 2.5H₂O として

実測値 (%) : C 40.87, H 5.53, N 25.31

計算値 (%) : C 40.55, H 5.62, N 25.46

実施例 4 4

7 - (4 -アセチルピペラジニル) - 5 -アミノ- 2 - (2 -フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 4 4)

実施例 4 3 で得られる化合物 4 3、400 mg (1.04 mmol) をピリジン、10 ml に溶解し、塩化アセチル、0.13 ml (1.86 mmol) を加え 0 °C ~ 室温で 1 時間半撹拌した。反応物にクロロホルムと水を加え抽出し有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール (98 : 2)) で精製後エタノール-イソプロピルエーテルより再結晶し標記化合物 4 4、271 mg (収率 : 80 %) を白色粉末として得た。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.59 (dd, J=1.65Hz, 0.7Hz, 1H), 7.17 (dd, J=3.3Hz,

0.7Hz, 1H), 6.56(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.70(brs, 2H),
3.74(t, J=5.0Hz, 4H), 3.57(t, J=5.0Hz, 4H), 2.16(s, 3H)

Mass (m/z): 327 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1648, 1608, 1558, 1436, 1243, 1207

融点: 231℃

元素分析; C₁₅H₁₇N₇O₂ · 0.6H₂O として

実測値 (%) : C 54.82, H 5.33, N 29.59

計算値 (%) : C 55.04, H 5.23, N 29.95

実施例 4 5

5 -アミノ- 7 - (4 -ベンゾイルピペラジニル) - 2 - (2 -フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 4 5)

実施例 4 3 で得られる化合物 4 3 および塩化ベンゾイルを用い、実施例 4 4 と同様にして標記化合物 4 5 を得た。

収率: 80 % (うす茶色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.59(dd, J=1.7Hz, 0.7Hz, 1H), 7.41-7.50(m, 5H),
7.17(dd, J=3.3Hz, 0.7Hz, 1H), 6.56(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.03(s, 1H),
5.74(brs, 2H), 3.42-4.00(m, 8H)

Mass (m/z): 389 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3372, 1660, 1608, 1560, 1516, 1417, 1226, 1203

融点: 236-240 °C

元素分析; C₂₀H₁₉N₇O₂ として

実測値 (%) : C 61.35, H 5.24, N 24.20

計算値 (%) : C 61.69, H 4.92, N 25.18

実施例 4 6

5 -アミノ- 2 - (2 -フリル) - 7 - [4 - (2 -フェニルエチル) ピペラジニル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 4 6)

実施例 4 3 で得られる化合物 4 3、400 mg (1.04 mmol) を DMF、10 ml に溶解し、2 -フェニルエチルブロミド、0.51 ml (3.6 mmol)、トリエチルアミン、1 ml を加

え 60 °C で 2 時間攪拌した。反応物にクロロホルムと水を加え抽出し有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール (97:3) 〕で精製後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し標記化合物 46、369 mg (収率: 95 %) をうす灰色粉末として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.59 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H), 7.16 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.63 (brs, 2H), 3.59 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.82-2.88 (m, 2H), 2.60-2.69 (m, 6H)

Mass (m/z): 389 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3106, 1670, 1654, 1606, 1560, 1444, 1417, 1226

融点: 225-226 °C

元素分析; $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ として

実測値 (%): C 64.76, H 5.95, N 25.18

計算値 (%): C 64.47, H 5.94, N 25.13

実施例 12~15 で得られる化合物 12~15 を用い実施例 30 と同様にして以下実施例 47~50 を実施し、化合物 47~50 を得た。

実施例 47

5-アミノ-7-フェノキシ-2-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン
(化合物 47)

収率: 54 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.25-8.21 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=8.9\text{Hz}$, 1.5Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.97 (brs, 2H)

Mass (m/z): 303 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1673, 1608, 1589, 1394, 1213

融点: 249.5-250.0 °C

元素分析; $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%): C 66.90, H 4.30, N 22.61

計算値 (%): C 66.92, H 4.36, N 22.95

実施例 48

5 -アミノ- 2 - (3 -アニシル) - 7 -フェノキシ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリ
ミジン (化合物 48)

収率: 55 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.83(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.77(t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.47-
7.25(m, 3H), 7.18(dd, $J=8.9\text{Hz}$, 1.5Hz, 2H), 7.05-7.00(m, 1H), 6.24 (s, 1H),
6.10(brs, 2H), 3.90(s, 3H)

Mass (m/z): 334 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1666, 1606, 1592, 1473, 1216

融点: 178.0-178.5 $^{\circ}\text{C}$

元素分析; $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2$ として

実測値 (%): C 64.75, H 4.49, N 20.92

計算値 (%): C 64.66, H 4.82, N 20.95

実施例 49

5 -アミノ- 7 -フェノキシ- 2 - (3 -ピリジル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリ
ミジン (化合物 49)

収率: 30 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 9.33(t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.72(dd, $J=4.9\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H),
8.46(dd, $J=7.9\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 8.20(brs, 2H), 7.59(dd, $J=7.9\text{Hz}$, 4.9Hz, 1H),
7.45(t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.24(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.30(s,
1H)

Mass (m/z): 304 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1679, 1618, 1571, 1390, 1216

融点: 287.5-288.0 $^{\circ}\text{C}$

元素分析; $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}$ として

実測値 (%): C 63.11, H 3.89, N 27.49

計算値 (%): C 63.15, H 3.97, N 27.62

実施例 50

5 -アミノ- 7 -フェノキシ- 2 - (2 -チエニル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリ

ミジン (化合物 50)

収率: 55 % (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.11 (brs, 2H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 4H), 6.22 (s, 1H)Mass (m/z): 309 (M⁺)IR (KBr, cm⁻¹): 1668, 1606, 1569, 1417, 1390, 1214

融点: 138.5-139.0 °C

元素分析; C₁₅H₁₁N₅OS 0.1H₂O として

実測値 (%): C 57.99, H 3.54, N 22.38

計算値 (%): C 57.90, H 3.63, N 22.51

実施例 8、11、21、9、22、25~28 で得られる化合物を用い、実施例 30 と同様にして以下順に実施例 51~59 を実施し、化合物 51~59 を得た。

実施例 51

5 -アミノ- 2 - (2 -フリル) - 7 -フェノキシ- 8 -フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ
[1, 5-c]ピリミジン (化合物 51)

収率: 53 % (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.14 (brs, 2H), 7.91 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.47-7.13 (m, 9H), 6.69 (dd, J=3.5Hz, 1.5Hz, 1H)Mass (m/z): 369 (M⁺)IR (KBr, cm⁻¹): 1656, 1650, 1587, 1490, 1216

融点: 241.5-242.5 °C

元素分析; C₂₁H₁₅N₅O₂ として

実測値 (%): C 68.28, H 4.06, N 18.75

計算値 (%): C 68.28, H 4.09, N 18.96

実施例 52

5 -アミノ- 2 - (2 -フリル) - 8 -フェニル- 7 -フェニルチオ[1, 2, 4]トリアゾ
ロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 52)

収率: 87 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.90 (brs, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.55–7.32 (m, 10H),
7.11 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.67 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H)

Mass (m/z): 385 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1664, 1648, 1583, 1531

融点: 176.4–178.3 $^{\circ}\text{C}$

元素分析; $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%): C 64.67, H 3.92, N 17.52

計算値 (%): C 64.53, H 4.02, N 17.91

実施例 53

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-モルホリノ-8-フェニル[1,2,4]トリアゾロ
[1,5-c]ピリミジン (化合物 53)

収率: 66 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.86 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (brs, 2H), 7.65 (d,
 $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.44 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.28 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=3.0\text{Hz}$,
1H), 6.65 (dd, $J=3.0\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 3.50 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 4H), 3.12 (t, $J=4.5\text{Hz}$,
4H)

Mass (m/z): 362 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1650, 1643, 1592, 1544

融点: $>300^{\circ}\text{C}$

元素分析; $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%): C 62.77, H 5.05, N 22.67

計算値 (%): C 62.66, H 5.04, N 23.08

実施例 54

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-メチル-7-フェノキシ[1,2,4]トリアゾロ
[1,5-c]ピリミジン (化合物 54)

収率: 41 % (黄色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.62 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.26–
7.15 (m, 2H), 7.09 (dd, $J=8.6\text{Hz}$, 1.3Hz, 2H), 6.59 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, 1.0Hz, 1H),

5.68 (brs, 2H), 2.45 (s, 3H)

Mass (m/z): 307 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1673, 1645, 1616, 1567, 1490

融点: 219.5–220.0 °C

元素分析; $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ として

実測値 (%): C 62.73, H 4.31, N 22.53

計算値 (%): C 62.53, H 4.26, N 22.79

実施例 55

5-アミノ-8-エトキシカルボニル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 55)

収率: 81 % (茶色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.66 (s, 1H), 7.64 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=3.6\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.62–6.56 (m, 3H), 4.48 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.45 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 273 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1716, 1695, 1646, 1558, 1421, 1270

融点: 230.0–230.5 °C

元素分析; $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%): C 52.73, H 4.96, N 22.54

計算値 (%): C 52.68, H 5.14, N 22.58

実施例 56

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-(4-メチルピペラジニルメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 56)

収率: 83 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.93 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.86 (brs, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.20 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.73–6.71 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.50–2.22 (m, 8H), 2.13 (s, 3H)

Mass (m/z): 299 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1672, 1652, 1577, 1421, 1281

融点：265.5-265.9. °C

元素分析； $C_{15}H_{19}N_7O \cdot 0.3H_2O$ として

実測値 (%)：C 56.68, H 6.42, N 30.67

計算値 (%)：C 56.52, H 6.20, N 30.76

実施例 57

5-アミノ-2-(2-フリル)-8-(4-フェニルピペラジニルメチル) [1,2,4]
トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 57)

収率：63 % (淡褐色固体)

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 7.92(s, 1H), 7.64(dd, $J=1.7$ Hz, 0.7Hz, 1H), 7.29-7.23(m, 3H), 6.94-6.82(m, 3H), 6.59(dd, $J=3.3$ Hz, 1.7Hz, 1H), 5.92(s, 2H), 3.91(s, 2H), 3.23(t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.76(t, $J=5.0$ Hz, 4H)

Mass (m/z): 375 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 2816, 1660, 1589, 1235

融点：225.0-226.0 °C

元素分析； $C_{20}H_{21}N_7O \cdot 0.2EtOH$ として

実測値 (%)：C 63.89, H 5.74, N 25.32

計算値 (%)：C 63.70, H 5.82, N 25.49

実施例 58

5-アミノ-8-(4-フルオロアニリノメチル)-2-(2-フリル) [1,2,4]
トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 58)

収率：64 % (淡褐色固体)

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 7.84(s, 1H), 7.65(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.26-7.23(m, 1H), 6.90-6.84(m, 2H), 6.66-6.60(m, 3H), 5.83(brs, 2H), 4.56(s, 2H)

Mass (m/z): 324 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3230, 1653, 1508, 1209

融点：235.0-236.0 °C

元素分析； $C_{16}H_{13}FN_6O$ として

実測値 (%)：C 59.18, H 4.09, N 25.61

計算値 (%) : C 59.26, H 4.04, N 25.91

実施例 59

5 -アミノ- 2 - (2 -フリル) - 8 -モルホリノメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]

ピリミジン (化合物 59)

収率 : 51 % (淡褐色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.89(s, 1H), 7.64(t, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.25(s, 1H),
6.59(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 5.86(s, 2H), 3.83(s, 2H), 3.74(t, $J=4.6\text{Hz}$,
4H), 2.60(t, $J=4.6\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z) : 300 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3336, 3109, 2875, 2800, 1674, 1578

融点 : $>300^\circ\text{C}$

実施例 60

5 -アミノ- 7 - (4 -エチルピペラジニル) - 2 - (2 -フリル) [1, 2, 4]トリ アゾ
ロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 60)

実施例 43 で得られる化合物 43 を用い、実施例 46 と同様にして標記化合物 60 を得た。

収率 : 54 % (白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.15(dd, $J=3.3\text{Hz}$,
0.7Hz, 1H), 6.56(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.62(brs, 2H),
3.58(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.54(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.44(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.13(t,
 $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z) : 313 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3175, 1662, 1601, 1560, 1442, 1334, 1233, 1224, 1216

融点 : $213-214^\circ\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ として

実測値 (%) : C 57.49, H 6.11, N 31.29

計算値 (%) : C 57.60, H 6.33, N 31.37

実施例 61

5 -アミノ- 7 -クロロ- 2 - (2 -フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン
(化合物 6 1)

実施例 2 9 で得られる化合物 2 9、16.8 g (43.55 mmol) をトリフルオロ酢酸、100 ml に溶解し、これにトリフルオロメタンスルホン酸、19.23 ml (218 mmol)、アニソール、20 ml (175 mmol) を加え、室温で約 2 時間攪拌した。反応終了後、トリフルオロ酢酸を減圧留去し、残渣にクロロホルムを加えてから飽和重曹水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られる残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、標記化合物 6 1、7.3 g (収率：71 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.64 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.60 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 6.30 (brs, 2H)

Mass (m/z): 235, 237 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3104, 3070, 1666, 1592, 1552

融点: $>270^\circ\text{C}$

実施例 6 2

5 -アミノ- 2 - (2 -フリル) - 7 - [4 - (2 -ヒドロキシエチル) ピペラジニル] [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 6 2)

実施例 6 1 で得られる化合物 6 1、3.0 g (12.7 mmol) を DMSO、60 ml に溶解し、これに 1 - (2 -ヒドロキシエチル) ピペラジン、5 ml (38.2 mmol) を加え、 140°C で約 4 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液にクロロホルム、水を加えて抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール (97:3 ~ 85:15)、グラデーション〕で精製した後、エタノールで再結晶し標記化合物 6 2、1.48 g (収率：35 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.86 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.60 (brs, 2H), 7.06 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.67 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.44 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 3.44-3.57 (m, 6H), 2.40-2.47 (m, 6H)

Mass (m/z): 329 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3401, 1645, 1608, 1560, 1436, 1245

融点: 213 °C

元素分析; $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$ として

実測値 (%) : C 54.70, H 5.81, N 29.77

計算値 (%) : C 54.70, H 6.00, N 29.49

実施例 6 1 で得られる化合物 6 1 と、種々のピペラジン誘導体を用い、実施例 6 2 と同様にして以下実施例 6 3 ~ 7 4 を実施し、化合物 6 3 ~ 7 4 を得た。

実施例 6 3

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - [4 - (3 - フェニルプロピル) ピペラジニル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 6 3)

収率: 66 % (うす茶粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.14-7.32 (m, 6H), 6.55 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 6.02 (s, 1H), 5.63 (brs, 2H), 3.56 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.67 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.52 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.42 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 1.87 (m, 2H)

Mass (m/z): 403 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3320, 3280, 1668, 1612, 1558, 1438, 1224

融点: 172-174 °C

元素分析; $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$ として

実測値 (%) : C 65.49, H 6.24, N 24.30

計算値 (%) : C 65.39, H 6.49, N 24.00

実施例 6 4

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - [4 - (2 - ピリミジル) ピペラジニル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 6 4)

収率: 39 % (うす茶粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.34 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 7.59 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.17 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 6.55 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 6.54 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.69 (brs, 2H), 3.96 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 3.66 (t,

$J=5.0\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 363 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1660, 1621, 1589, 1556, 1492, 1444, 1288

融点: 134-135 °C

元素分析; $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_9\text{O}$ 1. $2\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%): C 53.04, H 5.08, N 32.74

計算値 (%): C 53.24, H 4.92, N 32.47

実施例 6 5

5 -アミノ- 2 - (2 -フリル) - 7 - [4 - (4 -メトキシフェニル) ピペラジニル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 6 5)

収率: 73 % (茶色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.59 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.56 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.66 (brs, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 3.17 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 391 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1610, 1558, 1512, 1439, 1232, 1026

融点: 226-227 °C

元素分析; $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$ 0. $1\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ として

実測値 (%): C 62.05, H 5.48, N 24.47

計算値 (%): C 61.92, H 5.50, N 24.81

実施例 6 6

5 -アミノ- 2 - (2 -フリル) - 7 - (4 -ピペロニルピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 6 6)

収率: 59 % (うす茶粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.55 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.59 (brs, 2H), 3.55 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 3.46 (s,

2H), 2.52(t, J=5.0Hz, 4H)

Mass (m/z): 419 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3320, 3150, 2820, 1650, 1603, 1560, 1448

融点: 134-137 °C

元素分析; C₂₁H₂₁N₇O₃ 0.1C₆H₁₂ として

実測値 (%): C 60.63, H 5.23, N 22.92

計算値 (%): C 60.28, H 5.20, N 22.43

実施例 67

5-アミノ-7-(4-(3,4-ジメトキシベンジル)ピペラジニル)-2-(2-フリル)
リル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 67)

収率: 23 % (黄土色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58(dd, J=1.7Hz, 0.7Hz, 1H), 7.15(dd, J=3.3Hz, 0.7Hz, 1H), 6.83-6.92(m, 3H), 6.55(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 5.61(brs, 2H), 3.90(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.55(t, J=5.0Hz, 4H), 3.49(s, 2H), 2.52(t, J=5.0Hz, 4H)

Mass (m/z): 435 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3420, 3250, 2961, 1650, 1611, 1515, 1444, 1417, 1228

融点: 150-152 °C

元素分析; C₂₂H₂₅N₇O₃ 0.1H₂O として

実測値 (%): C 60.43, H 5.81, N 22.42

計算値 (%): C 60.55, H 5.93, N 22.02

実施例 68

5-アミノ-7-(4-(2-クロロベンジル)ピペラジニル)-2-(2-フリル)
[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 68)

収率: 51 % (茶色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.59(dd, J=1.7Hz, 0.7Hz, 1H), 7.20-7.52(m, 4H), 7.15(dd, J=3.3Hz, 0.7Hz, 1H), 6.55(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 5.59(brs, 2H), 3.68(s, 2H), 3.57(t, J=5.0Hz, 4H), 2.61(t, J=5.0Hz, 4H) Mass

(m/z): 409, 411 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3160, 1658, 1606, 1558, 1441, 1226

融点: 196 °C

元素分析; $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}$ として

実測値 (%): C 58.61, H 4.92, N 23.92

計算値 (%): C 58.78, H 4.97, N 23.92

実施例 69

5 - アミノ - 7 - [4 - (3 - クロロベンジル) ピペラジニル] - 2 - (2 - フリル)
[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 69)

収率: 34 % (茶色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.59 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.15 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 6.55 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 6.02 (s, 1H), 5.61 (brs, 2H), 3.56 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.53 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 409, 411 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1662, 1654, 1570, 1560, 1436, 1226

融点: 199-201 °C

元素分析; $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}$ 0.7 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ として

実測値 (%): C 60.01, H 5.08, N 22.89

計算値 (%): C 59.86, H 5.12, N 22.65

実施例 70

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - [4 - (3 - ピコリル) ピペラジニル] [1, 2, 4]
トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 70)

収率: 70 % (うす茶色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.58 (s, 1H), 8.53 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.28 (dd, $J=7.6\text{Hz}$, 4.6Hz , 1H), 7.15 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 6.55 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 6.02 (s, 1H), 5.68 (brs, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.54 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.54 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 376 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1670, 1606, 1552, 1438, 1334, 1244

融点: 191-192 °C

元素分析: C₁₉H₂₀N₈O として

実測値 (%): C 60.62, H 5.36, N 29.77

計算値 (%): C 60.72, H 5.47, N 29.60

実施例 7 1

5 -アミノ- 2 - (2 -フリル) - 7 - [4 - (4 -ピコリル) ピペラジニル] [1, 2, 4]
トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 7 1)

収率: 75 % (うす茶色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.56(dd, J=4.6Hz, 1.3Hz, 2H), 7.58(dd, J=1.7Hz, 0.7Hz, 1H), 7.30(dd, J=4.6Hz, 1.3Hz, 2H), 7.15(dd, J=3.3Hz, 0.7Hz, 1H), 6.55(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 5.74(brs, 2H), 3.56(t, J=5.0Hz, 4H), 3.56(s, 2H), 2.54(t, J=5.0Hz, 4H)

Mass (m/z): 376 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1670, 1606, 1552, 1438, 1334, 1244

融点: 226-228 °C

元素分析: C₁₉H₂₀N₈O として

実測値 (%): C 60.62, H 5.36, N 29.77

計算値 (%): C 60.50, H 5.51, N 29.63

実施例 7 2

5 -アミノ- 7 - (4 -シクロヘキシルメチルピペラジニル) - 2 - (2 -フリル)
[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 7 2)

収率: 68 % (うす茶色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58(dd, J=1.7Hz, 0.7Hz, 1H), 7.15(dd, J=3.3Hz, 0.7Hz, 1H), 6.55(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 5.67(brs, 2H), 3.54(t, J=5.0Hz, 4H), 2.47(t, J=5.0Hz, 4H), 2.16(d, J=7.3Hz, 2H), 1.61-1.89(m, 6H), 1.47-1.54(m, 1H), 1.07-1.40(m, 2H), 0.81-0.97(m, 2H)

Mass (m/z): 381 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3746, 1662, 1654, 1604, 1560, 1508, 1434, 1226

融点: 204-207 °C

元素分析; C₂₀H₂₇N₇O として

実測値 (%): C 62.97, H 7.13, N 25.70

計算値 (%): C 62.99, H 7.44, N 25.63

実施例 7 3

5 -アミノ- 2 - (2 -フリル) - 7 - [4 - (1 -フェニルエチル) ピペラジニル]

[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 7 3)

収率: 60 % (白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58(dd, J=1.7Hz, 0.7Hz, 1H), 7.24-7.34(m, 5H),
7.14(dd, J=3.3Hz, 0.7Hz, 1H), 6.55(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 5.99(s, 1H),
5.61(brs, 2H), 3.52(t, J=5.0Hz, 4H), 3.40(q, J=6.6Hz, 1H), 2.54-2.62(m, 2H),
2.43-2.51(m, 2H), 1.40(d, J=6.6Hz, 3H)

Mass (m/z): 389 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1662, 1654, 1558, 1438, 1413, 1201

融点: 201-202 °C

元素分析; C₂₁H₂₃N₇O として

実測値 (%): C 64.76, H 5.98, N 25.18

計算値 (%): C 64.84, H 6.03, N 25.18

実施例 7 4

5 -アミノ- 7 - [4 - (2 -メトキシエチル) ピペラジニル] - 2 - (2 -フリル)

[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 7 4)

収率: 67 % (白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58(dd, J=1.7Hz, 0.7Hz, 1H), 7.15(dd, J=3.3Hz,
0.7Hz, 1H), 6.55(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 5.63(brs, 2H), 3.53-
3.60(m, 6H), 3.38(s, 3H), 2.58-2.65(m, 6H)

Mass (m/z): 343 (M⁺)

IR (KBr, cm^{-1}): 1670, 1606, 1560, 1446, 1232

融点: 171-174 °C

元素分析; $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$ として

実測値 (%): C 55.95, H 6.27, N 28.49

計算値 (%): C 55.96, H 6.16, N 28.55

実施例 7 5

5 - アミノ - 7 - ((2,5 - ジメトキシベンジル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7 5)

収率: 44 % (白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.14(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 7.00(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.80(m, 2H), 6.55(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 5.60(brs, 2H), 3.79(s, 6H), 3.59(s, 2H), 3.57(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.59(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 435 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1668, 1645, 1610, 1560, 1500, 1446, 1224

融点: 188-189 °C

元素分析; $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3$ 0.3EtOH として

実測値 (%): C 60.60, H 5.93, N 21.79

計算値 (%): C 60.42, H 6.01, N 21.82

実施例 7 6

5 - アミノ - 7 - (4 - (3,5 - ジメトキシベンジル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7 6)

収率: 40 % (褐色結晶)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.59(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.16(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.55-6.57(m, 3H), 6.39(s, 1H), 6.02(s, 1H), 5.60(brs, 2H), 3.81(s, 6H), 3.41-3.70(m, 6H), 2.55(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 435 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 1683, 1635, 1560, 1500, 1456, 1155

融点: 198-200 °C

実施例 77

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 77)

収率: 60 % (茶色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58 (dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.16 (dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.56 (dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.66 (brs, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.54 (t, J=5.0Hz, 4H)

Mass (m/z): 465 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3469, 3332, 2645, 1604, 1546, 1506, 1450, 1333, 1234, 1124

融点: 203-204 °C (分解)

元素分析; C₂₃H₂₇N₇O₄ 0.3EtOH として

実測値 (%): C 59.08, H 6.08, N 20.48

計算値 (%): C 59.14, H 6.06, N 20.45

実施例 78

5 - アミノ - 7 - (4 - (2 - フルオロベンジル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 78)

収率: 35 % (白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58 (dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.05-7.40 (m, 4H), 7.15 (dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.55 (dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.58 (brs, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.56 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.58 (t, J=5.0Hz, 4H)

Mass (m/z): 465 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1654, 1608, 1558, 1442, 1228

融点: 180 °C (分解)

元素分析; C₂₀H₂₀N₇OF として

実測値 (%): C 61.08, H 5.17, N 24.88

計算値 (%): C 61.06, H 5.12, N 24.92

実施例 79

5 - アミノ - 7 - (4 - (4 - クロロベンジル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリ

ル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 79)

収率: 56 % (うす茶色粉末)

 $^1\text{H NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.29(s, 4H), 7.15(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.54(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 5.58(brs, 2H), 3.55(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 3.51(s, 2H), 2.52(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H)
Mass (m/z): 409, 411(M^+)IR (KBr, cm^{-1}): 3157, 2359, 1662, 1618, 1560, 1508, 1448, 1234融点: 252-253 $^{\circ}\text{C}$ 元素分析; $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{OCl}$ 0.8EtOHとして

実測値 (%): C 57.71, H 5.34, N 22.04

計算値 (%): C 58.07, H 5.59, N 21.95

実施例 80

5 - アミノ - 7 - (4 - (2, 6 - ジクロロベンジル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン 塩酸塩 (化合物 80)

収率: 35 % (白色粉末)

Mass (m/z): 444(M^+)IR (KBr, cm^{-1}): 3141, 2354, 1683, 1652, 1560, 1508, 1438融点: $>275^{\circ}\text{C}$ 元素分析; $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{OCl}_2 \cdot 2.0\text{HCl} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%): C 43.84, H 4.52, N 17.55

計算値 (%): C 43.71, H 4.57, N 17.84

実施例 81

5 - アミノ - 7 - (4 - (4 - ビフェニルメチル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 81)

収率: 60 % (うす茶色粉末)

 $^1\text{H NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.32 - 7.62(m, 9H), 7.16(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.56(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 5.60(brs, 2H), 3.60(s, 2H), 3.58(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.58(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H)
Mass (m/z): 451(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1656, 1610, 1560, 1444, 1252, 1203

融点: 207-208 °C

元素分析; $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$ 0. $1\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ として

実測値 (%): C 69.82, H 5.96, N 21.14

計算値 (%): C 69.60, H 5.64, N 21.28

実施例 8 2

5-アミノ-7-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 8 2)

収率: 70 % (うす茶色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.57(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.17-7.46(m, 10H), 7.14(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 5.99(s, 1H), 5.61(brs, 2H), 4.25(s, 1H), 3.53(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.49(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 451(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1645, 1604, 1556, 1511, 1446, 1332, 1230, 1003, 754, 707

融点: 249-251 °C (分解)

元素分析; $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$ として

実測値 (%): C 66.84, H 5.96, N 20.38

計算値 (%): C 67.06, H 6.04, N 20.28

実施例 8 3

5-アミノ-7-(4-ベンジルホモピペラジニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 8 3)

収率: 34 % (白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.23-7.33(m, 5H), 7.15(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 5.88(s, 1H), 5.58(brs, 2H), 3.78-3.87(m, 2H), 3.60-3.65(m, 2H), 3.63(s, 2H), 2.73(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.63(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 1.92-2.00(m, 2H)

Mass (m/z): 389(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1658, 1653, 1606, 1558, 1516, 1450, 1415

融点: 166-167 °C

元素分析 : $C_{21}H_{23}N_7O \cdot 0.3H_2O$ として

実測値 (%) : C 63.93, H 5.91, N 24.83

計算値 (%) : C 63.87, H 6.02, N 24.83

実施例 84

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2 - ピコリル) ピペラジニル)
[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 84)

収率 : 84 % (褐色結晶)

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$) : 8.59 (dd, $J=1.7$ Hz, 5.0Hz, 1H), 7.68 (dt, $J=1.7$ Hz, 7.6Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=0.7$ Hz, 1.7Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=1.7$ Hz, 7.6Hz, 1H), 7.19 (ddd, $J=1.7$ Hz, 5.0Hz, 7.6Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=0.7$ Hz, 3.3Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=1.7$ Hz, 3.3Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.73 (brs, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.58 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.61 (t, $J=5.0$ Hz, 4H)

Mass (m/z) : 376 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3232, 3149, 2831, 1652, 1610, 1562, 1446, 1413, 1334, 1226, 1209, 985

融点 : 183-184 $^{\circ}C$

元素分析 : $C_{19}H_{20}N_8O \cdot 0.2EtOH$ として

実測値 (%) : C 60.38, H 5.58, N 29.14

計算値 (%) : C 60.42, H 5.54, N 29.06

実施例 85

5 - アミノ - 7 - (4 - (2 - (3,4 - ジメトキシフェニル) エチル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 85)

収率 : 68 % (茶色結晶)

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$) : 7.58 (dd, $J=0.7$ Hz, 1.7Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=0.7$ Hz, 3.3Hz, 1H), 6.74-6.83 (m, 3H), 6.56 (dd, $J=1.7$ Hz, 3.3Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.70 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.77-2.82 (m, 2H), 2.77-2.82 (m, 2H)

Mass (m/z) : 449 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3097, 2940, 1668, 1606, 1560, 1515, 1463, 1332, 1214, 1145,

1025, 769

融点: 187-189 °C

元素分析; $C_{23}H_{27}N_7O_3$ として

実測値 (%): C 61.26, H 6.19, N 21.49

計算値 (%): C 61.46, H 6.05, N 21.81

実施例 8 6

5 - アミノ - 7 - (4 - (3 - (3,4 - ジメトキシフェニル) プロピル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 8 6)

収率: 72 % (茶色粉末)

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 7.58(dd, $J=0.7$ Hz, 1.7Hz, 1H), 7.15(dd, $J=0.7$ Hz, 3.3Hz, 1H), 6.73-6.82(m, 3H), 6.55(dd, $J=1.7$ Hz, 3.3Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 5.63(brs, 2H), 3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.56(t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.62(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.53(t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.41($J=7.3$ Hz, 2H), 1.81-1.89(m, 2H)

Mass (m/z): 463 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 2936, 1660, 1654, 1608, 1577, 1510, 1444, 1257, 1232, 1145, 1029

融点: 146 °C

元素分析; $C_{24}H_{29}N_7O_3 \cdot 0.3AcOEt$ として

実測値 (%): C 61.88, H 6.63, N 20.13

計算値 (%): C 61.77, H 6.46, N 20.01

実施例 8 7

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (3 - (3 - ピリジル) プロピル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン 塩酸塩 (化合物 8 7)

収率: 50 % (白色粉末)

Mass (m/z): 404 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3087, 2675, 1682, 1630, 1560, 1519, 1498

融点: 270 °C

元素分析; $C_{21}H_{24}N_8O \cdot 3.0HCl \cdot 0.2H_2O$ として

実測値 (%): C 48.89, H 5.45, N 21.25

計算値 (%) : C 48.74, H 5.33, N 21.65

実施例 88

5 - アミノ - 7 - (4 - trans - シンナミルピペラジニル) - 2 - (2 - フリル)
[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 88)

収率 : 63 % (白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58(dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.42-7.20(m, 5H), 7.15(dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.56(d, J=15.8Hz, 1H), 6.56(dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.28(dt, J=15.8Hz, 6.6Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.63(brs, 2H), 3.58(t, J=5.0Hz, 4H), 3.20(d, J=6.6Hz, 2H), 2.59(t, J=5.0Hz, 4H)

Mass (m/z): 401 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3310, 3180, 2800, 1668, 1651, 1614, 1562, 1558, 1440, 1415, 1230, 1201

融点 : 199-200 °C

元素分析 : C₂₂H₂₃N₇O 0.2H₂O として

実測値 (%) : C 65.35, H 5.82, N 24.19

計算値 (%) : C 65.23, H 5.82, N 24.20

実施例 89

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (3 - フェニルプロパルギル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン 塩酸塩 (化合物 89)

収率 : 49 % (白色粉末)

Mass (m/z): 399 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1681, 1633, 1628, 1522, 1497, 1444

融点 : 207-210 °C

元素分析 : C₂₂H₂₁N₇O 2.0HCl 2.0H₂O として

実測値 (%) : C 52.21, H 5.20, N 18.81

計算値 (%) : C 51.98, H 5.35, N 19.28

実施例 90

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2 - フェノキシエチル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン 塩酸塩 (化合物 90)

収率：79 % (白色固体)

Mass (m/z): 405 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3112, 2457, 1679, 1629, 1568, 1522, 1492, 1444, 1222

融点：263-265 °C (分解)

元素分析；C₂₁H₂₃N₇O₂ 2.0HCl 0.6EtOH 0.2MeOH 0.7H₂O として

実測値 (%)：C 51.53, H 5.81, N 18.76

計算値 (%)：C 51.24, H 5.91, N 18.67

実施例 9 1

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 9 1)

収率：46 % (うす茶色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58 (dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.41-7.26 (m, 5H), 7.16 (dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.56 (dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.64 (brs, 2H), 4.80 (t, J=7.3Hz, 1H), 3.71-3.53 (m, 4H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.80-2.49 (m, 4H)

Mass (m/z): 405 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1662, 1610, 1556, 1439, 1417, 1225, 1203

融点：216-217 °C

元素分析；C₂₁H₂₃N₇O₂ 0.1C₆H₅CH₃ として

実測値 (%)：C 62.77, H 5.98, N 23.74

計算値 (%)：C 62.85, H 5.78, N 23.64

実施例 9 2

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (4 - フェニルブチル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン 塩酸塩 (化合物 9 2)

収率：23 % (うす茶色粉末)

Mass (m/z): 417 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3379, 3149, 1681, 1650, 1565, 1506, 1446

融点：206-207 °C (分解)

元素分析；C₂₃H₂₇N₇O 2.0HCl 0.5H₂O として

実測値 (%) : C 55.45, H 6.41, N 19.60

計算値 (%) : C 55.31, H 6.05, N 19.63

実施例 9 3

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2 - ピリジル) ピペラジニル)
[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 9 3)

収率 : 58 % (茶色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 8.22 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H),
7.52 (dd, $J=7.3\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.64-6.69 (m,
2H), 6.56 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.66 (brs, 2H), 3.70 (brt,
8H)

Mass (m/z) : 362 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1674, 1608, 1558, 1485, 1435, 1240

融点 : 231 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$ として

実測値 (%) : C 59.87, H 5.21, N 31.03

計算値 (%) : C 59.66, H 5.01, N 30.92

実施例 9 4

5 - アミノ - 7 - (4 - (2 - ベンズオキサゾリル) ピペラジニル) - 2 - (2 -
フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 9 4)

収率 : 24 %

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.59 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H),
7.23-7.16 (m, 3H), 7.07 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H),
6.10 (s, 1H), 5.69 (brs, 2H), 3.85-3.70 (m, 8H)

Mass (m/z) : 402 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1651, 1645, 1604, 1564, 1456, 1234

融点 : $>270^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2$ として

実測値 (%) : C 59.55, H 4.39, N 27.60

計算値 (%) : C 59.60, H 4.51, N 27.85

実施例 95

5 - アミノ - 7 - (4 - (2 - ベンズチアゾリル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 95)

収率 : 30 % (うす茶綿状晶)

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 7.65-7.57(m, 3H), 7.30(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.15(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 5.66(brs, 2H), 3.62-3.48(m, 8H), 2.66-2.59(m, 6H)

Mass (m/z): 418(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1606, 1558, 1539, 1442, 1227, 1198

融点 : $>270^\circ\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2$ として

実測値 (%) : C 57.18, H 4.23, N 26.46

計算値 (%) : C 57.40, H 4.34, N 26.78

実施例 96

5 - アミノ - 7 - (4 - (2 - エトキシエチル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 96)

収率 : 61 % (白色粉末)

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.15(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 5.66(brs, 2H), 3.48-3.62(m, 8H), 2.59-2.66(m, 6H), 1.22(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 357(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1610, 1558, 1446, 1236, 769

融点 : $164-165^\circ\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) : C 56.48, H 6.60, N 27.14

計算値 (%) : C 56.56, H 6.53, N 27.16

実施例 97

5 - アミノ - 7 - (4 - (2 - ベンジルオキシエチル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン 塩酸塩 (化合物 97)

収率：54 % (白色粉末)

Mass (m/z): 419 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1684, 1635

融点：227-228 °C

元素分析；C₂₂H₂₅N₇O₂ 2.0HCl 0.3AcOEt として

実測値 (%)：C 53.22, H 5.83, N 18.85

計算値 (%)：C 53.34, H 5.75, N 18.77

実施例 98

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン 塩酸塩 (化合物 98)

収率：57 % (うす黄色粉末)

Mass (m/z): 343 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3300, 2597, 1687, 1651, 1645, 1531, 1504

融点：>270 °C

元素分析；C₁₆H₂₃N₇O₂ 2.0HCl 0.6H₂O として

実測値 (%)：C 45.09, H 5.72, N 22.87

計算値 (%)：C 44.99, H 5.71, N 22.96

実施例 99

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (3 - メトキシプロピル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 99)

収率：21 % (うす黄板状晶)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58 (dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.15 (dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.56 (dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.60 (brs, 2H), 3.56 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.45 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.54 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.47 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.76-1.86 (m, 2H)

Mass (m/z): 357 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1660, 1614, 1568, 1444, 1222, 1209

融点：144-145 °C

元素分析；C₁₇H₂₃N₇O₂ として

実測値 (%) : C 57.00, H 6.54, N 27.56

計算値 (%) : C 57.13, H 6.49, N 27.43

実施例 100

5 - アミノ - 7 - (4 - (3 - エトキシプロピル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 100)

収率 : 54 % (茶色板状晶)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.15 (dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.56 (dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.65 (brs, 2H), 3.56 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.50 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.48 (q, J=6.9Hz, 2H), 2.54 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.47 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.78 (tt, 6.6Hz, 7.3Hz, 2H), 1.21 (t, J=6.9Hz, 3H)

Mass (m/z) : 371 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1660, 1614, 1568, 1558, 1443, 1435, 1416, 1235

融点 : 143-144 °C

元素分析 ; C₁₈H₂₅N₇O₂ として

実測値 (%) : C 58.25, H 6.88, N 26.38

計算値 (%) : C 58.21, H 6.78, N 26.40

実施例 101

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (3 - イソプロポキシプロピル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 101)

収率 : 44 % (白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.15 (dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.55 (dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.71 (brs, 2H), 3.60-3.45 (m, 7H), 2.57-2.46 (m, 6H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.3Hz, 6H)

Mass (m/z) : 385 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1653, 1608, 1558, 1444

融点 : 150 °C

元素分析 ; C₁₉H₂₇N₇O₂ 0.7H₂O として

実測値 (%) : C 57.31, H 7.45, N 24.90

計算値 (%) : C 57.33, H 7.19, N 24.63

実施例 102

5 - アミノ - 7 - (4 - (3 - ベンジルオキシプロピル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン 塩酸塩 (化合物 102)

収率 : 22 % (白色粉末)

Mass (m/z) : 433 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1684, 1628, 1559, 1522, 1498

融点 : 211-215 °C

元素分析 ; C₂₃H₂₇N₇O₂ 2.0HCl 1.0H₂O として

実測値 (%) : C 52.68, H 6.04, N 19.00

計算値 (%) : C 52.67, H 5.96, N 18.69

実施例 103

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 103)

収率 : 54 % (うす茶色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.16 (dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.56 (dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.65 (brs, 2H), 3.55-3.77 (m, 10H), 2.60-2.72 (m, 6H), 1.69 (brs, 1H)

Mass (m/z) : 373 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3340, 1662, 1610, 1560, 1438, 1230

融点 : 163-164 °C

元素分析 ; C₁₇H₂₃N₇O₃ として

実測値 (%) : C 54.52, H 6.32, N 25.94

計算値 (%) : C 54.68, H 6.21, N 26.26

実施例 104

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 104)

収率 : 23 % (うす茶色板状晶)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.15 (dd, J=0.7Hz,

3.3Hz, 1H), 6.56(dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.63(brs, 2H), 3.51-3.73(m, 10H), 3.40(s, 3H), 2.52-2.70(m, 6H)

Mass (m/z): 387(M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1658, 1653, 1562, 1558, 1232, 1097

融点: 134 °C

元素分析; C₁₈H₂₅N₇O₃ として

実測値 (%): C 55.85, H 6.86, N 25.53

計算値 (%): C 55.80, H 6.50, N 25.31

実施例 105

(±) - 5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2 - ヒドロキシプロピル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 105)

収率: 37 % (うす茶粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58(dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.15(dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.62(brs, 2H), 3.83-3.98(m, 1H), 3.47-3.68(m, 4H), 2.69-2.83(m, 2H), 1.16(d, J=6.3Hz, 3H)

Mass (m/z): 343(M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3340, 1676, 1653, 1608, 1560, 1442, 1230

融点: 192-193 °C

元素分析; C₁₆H₂₁N₇O₂ として

実測値 (%): C 55.91, H 6.24, N 28.55

計算値 (%): C 55.96, H 6.16, N 28.55

実施例 106

(±) - 5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2 - メトキシプロピル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 106)

収率: 41 % (茶色粒状晶)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58(dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.16(dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 5.70(brs, 2H), 3.56(t, J=5.0Hz, 4H), 3.56(m, 1H), 3.37(s, 3H), 2.51-2.60(m, 6H), 1.17(d, J=6.3Hz, 3H)

Mass (m/z): 357 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1653, 1608, 1446, 1238

融点: 181-182 °C

元素分析; C₁₇H₂₃N₇O₂ として

実測値 (%): C 57.32, H 6.62, N 27.74

計算値 (%): C 57.13, H 6.49, N 27.43

実施例 107

5 - アミノ - 7 - (4 - (エトキシカルボニルメチル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 107)

収率: 73 % (うす茶色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.59 (dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.15 (dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.56 (dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.60 (brs, 2H), 4.20 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.62 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.68 (t, J=5.0Hz, 4H), 1.29 (t, J=7.3Hz, 3H)

Mass (m/z): 371 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3382, 3157, 2840, 1706, 1652, 1608, 1560, 1456, 1409, 1223, 770

融点: 172 °C

元素分析; C₁₇H₂₁N₇O₃ として

実測値 (%): C 54.95, H 5.82, N 26.05

計算値 (%): C 54.98, H 5.70, N 26.40

実施例 108

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - カルボキシメチルピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 108)

実施例 107 で得られる化合物 107、790 mg (2.12mmol) をメタノール、100 ml、2N 水酸化ナトリウム水溶液、50 ml に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、分取用 HPLC (カラム: YMC-Pack ODS SH-365-10 500x30 φ mm、留出溶媒: アセトニトリル-水 (20:80) 10 mM 酢酸アンモニウム添加、流速: 40 ml/分、UV 254 nm) で精製し標記化合物 108、300 mg (収率: 36 %) を白色粉末とし

て得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.86(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.61(brs, 2H), 7.05(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.66(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 3.53(brt, 4H), 3.19(s, 2H), 2.63(brt, 4H)

Mass (m/z): 343(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1655, 1610, 1560, 1448, 1417, 1392, 1236

融点: $>270^\circ\text{C}$

元素分析; $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3$ として

実測値 (%): C 46.61, H 5.66, N 25.43

計算値 (%): C 46.39, H 5.71, N 25.24

実施例 109

(\pm) - 5 - アミノ - 7 - (4 - (1 - エトキシカルボニルエチル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン 塩酸塩 (化合物 109)

実施例 61 で得られる化合物 61 および (1 - エトキシカルボニルエチル) ピペラジニルを用い、実施例 62 と同様にして標記化合物 109 を得た。

収率: 62 % (白色粉末)

Mass (m/z): 385(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1740, 1680, 1628, 1568, 1491, 1444

融点: $220-224^\circ\text{C}$

元素分析; $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 2.0\text{HCl}$ として

実測値 (%): C 47.26, H 5.54, N 21.25

計算値 (%): C 47.16, H 5.49, N 21.39

実施例 110

(\pm) - 5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (1 - カルボキシルエチル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 110)

実施例 109 で得られる化合物 109 を用い、実施例 108 と同様にして標記化合物 110 を得た。

収率: 38 % (黄土色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.62(brs, 2H), 7.06(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.67(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 3.53(brt, 4H), 3.28(q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.57-2.73(m, 4H), 1.21(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 357(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1649, 1614, 1560, 1444, 1390, 1240

融点: 229-230 $^{\circ}\text{C}$

元素分析; $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_3$ 0.4MeOH 0.6 H_2O として

実測値 (%): C 51.43, H 6.09, N 25.88

計算値 (%): C 51.70, H 5.76, N 25.73

実施例 111

(\pm) - 5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル) エチル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 111)

実施例 109 で得られる化合物 109、1.86 g (4.83 mmol) を THF、50 ml に溶解し、これに氷冷下で水素化アルミニウムリチウム、370 mg (9.66 mmol) を加えて、0 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液にジエチルエーテル、50 ml および飽和硫酸ナトリウム水溶液を発泡がおさまるまで加えて室温で 1 時間攪拌し、さらに無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム-メタノール (97:3~90:10)、グラデーション] で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して標記化合物 111、360 mg (収率: 22 %) をうす黄色粉末として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.59(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.16(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.56(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.04(s, 1H), 5.62(brs, 2H), 3.32-3.71(m, 6H), 2.84-3.30(m, 1H), 2.71-2.84(m, 2H), 2.45-2.63(m, 2H), 0.94(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 343(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1674, 1655, 1606, 1560, 1444, 1228

融点: 203 $^{\circ}\text{C}$

元素分析; $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$ として

実測値 (%) : C 55.98, H 6.22, N 28.68

計算値 (%) : C 55.96, H 6.16, N 28.55

実施例 61 で得られる化合物 61 と、種々のピペラジン誘導体を用い、実施例 62 と同様にして以下実施例 112 ~ 119 を実施し、化合物 112 ~ 119 を得た。

実施例 112

5 - アミノ - 7 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 112)

収率 : 85 % (白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.64 (brs, 2H), 3.55 (s, 8H), 1.49 (s, 9H)

Mass (m/z) : 385 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1699, 1652, 1608, 1556, 1446, 1417, 1228, 1172

融点 : 188-189 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$ 0.5 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ 0.4 H_2O として

実測値 (%) : C 58.84, H 6.33, N 22.34

計算値 (%) : C 58.86, H 6.39, N 22.35

実施例 113

5 - アミノ - 7 - (4 - ホルミルピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 113)

収率 : 12 % (白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 8.14 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.57 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.67 (brs, 2H), 3.47-3.72 (m, 8H)

Mass (m/z) : 313 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1653, 1649, 1610, 1558, 1439

融点 : $>270^{\circ}\text{C}$

実施例 114

5 - アミノ - 7 - (cis - 3,5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (2 - フリル)

[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 1 1 4)

収率: 73 % (うす茶色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58(dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.15(dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.56(dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 5.61(brs, 2H), 4.12(d, J=12.2Hz, 2H), 2.86-3.00(m, 2H), 2.43(dd, J=10.6Hz, 12.2Hz, 2H), 1.15(d, J=6.3Hz, 6H)

Mass (m/z): 313(M⁺)IR (KBr, cm⁻¹): 1687, 1653, 1633, 1558, 1506

融点: 212 °C (分解)

実施例 1 1 5

5 - アミノ - 7 - (cis - 3, 5 - ジメチル - 4 - メチルピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン 塩酸塩 (化合物 1 1 5)

収率: 14 % (白色粉末)

Mass (m/z): 327(M⁺)IR (KBr, cm⁻¹): 1684, 1650, 1646, 1636, 1504

融点: 253 °C (分解)

元素分析; C₁₅H₁₉N₇O₂ · 1.5HCl · 2.0H₂O として

実測値 (%): C 46.03, H 6.39, N 23.32

計算値 (%): C 45.96, H 6.39, N 23.45

実施例 1 1 6

5 - アミノ - 7 - (4 - ベンジル - cis - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 1 1 6)

収率: 29 % (白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58(dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.22-7.41(m, 5H), 7.15(dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.56(dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 5.99(s, 1H), 5.56(brs, 2H), 4.01(d, J=12.2Hz, 2H), 3.85(s, 2H), 2.63-2.89(m, 4H), 1.12(d, J=5.6Hz, 6H)

Mass (m/z): 403(M⁺)IR (KBr, cm⁻¹): 1668, 1652, 1646, 1606, 1558

融点：195-196 °C

実施例 117

5 - アミノ - 7 - (cis - 3,5 - ジメチル - 4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 117)

収率：65 % (白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58(dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.14(dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 5.99(s, 1H), 5.61(brs, 2H), 4.00(d, J=10.6Hz, 2H), 3.44(t, J=6.6Hz, 2H), 3.34(s, 3H), 2.92(t, J=6.6Hz, 2H), 2.62-2.74(m, 4H), 1.17(d, J=5.9Hz, 6H)

Mass (m/z): 371 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1654, 1612, 1557, 1448

融点：179-180 °C

元素分析；C₁₈H₂₅N₇O₂ として

実測値 (%)：C 58.06, H 6.98, N 26.42

計算値 (%)：C 58.21, H 6.78, N 26.40

実施例 118

5 - アミノ - 7 - (4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - cis - 3,5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 118)

収率：24 % (白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58(dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 5H), 7.15(dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 5.98(s, 1H), 5.59(brs, 2H), 4.51(s, 2H), 3.99(d, J=11.5Hz, 2H), 3.54(t, J=6.6Hz, 2H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.61-2.72(m, 4H), 1.16(d, J=5.9Hz, 6H)

Mass (m/z): 447 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1653, 1606, 1556

融点：135 °C

元素分析；C₂₄H₂₉N₇O₂ として

実測値 (%) : C 64.61, H 6.76, N 21.99

計算値 (%) : C 64.41, H 6.53, N 21.91

実施例 119

5 - アミノ - 7 - (cis - 3,5 - ジメチル - 4 - (3 - フェニルプロピル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 119)

収率 : 57 % (黄土色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.57(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.31-7.14(m, 6H), 6.54(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 5.97(s, 1H), 5.72(brs, 2H), 3.99(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 2.81(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 2.71-2.61(m, 4H), 2.55(t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 1.65-1.79(m, 2H), 1.07(d, $J=5.3\text{Hz}$, 6H)

Mass (m/z): 431 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1668, 1653, 1603, 1558

融点 : 154-155 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}$ $0.1\text{C}_6\text{H}_{12}$ として

実測値 (%) : C 66.98, H 7.12, N 22.33

計算値 (%) : C 67.16, H 6.92, N 22.29

実施例 120

5 - アミノ - 7 - (cis - 3,5 - ジメチル - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 120)

実施例 118 で得られる化合物 118、1.29 g (2.88 mmol) を塩化メチレン、6 ml に溶解し、これにジメチルスルフィド、6 ml、三フッ化ボランエーテル錯体、4 ml (28.8 mmol) を加えて室温で 42 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液にクロロホルム、飽和重曹水を加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をエタノールで再結晶して標記化合物 120、602 mg (収率 : 59 %) を白色粉末として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.15(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 5.99(s, 1H), 5.66(brs, 2H),

3.96 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 2H), 3.61 (dt (broad), 2H), 2.67-2.82 (m, 6H), 2.46 (brt, 1H),
1.16 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 6H)

Mass (m/z): 357 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3418, 1647, 1616, 1562, 1516, 1485, 1444, 1217

融点: 207-209 °C

元素分析; $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$ として

実測値 (%): C 57.30, H 6.58, N 27.55

計算値 (%): C 57.13, H 6.49, N 27.43

実施例 1 2 1

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - チオモルホリノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 1 2 1)

実施例 6 1 で得られる化合物 6 1 と、チオモルホリンを用い、実施例 6 2 と同様にして実施例 1 2 1 を実施し、化合物 1 2 1 を得た。

収率: 34 % (白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.59 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.62 (brs, 2H), 3.95 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.67 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 302 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1658, 1647, 1608, 1508, 1442, 1415, 1223, 1207

融点: 253-255 °C

元素分析; $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}$ として

実測値 (%): C 49.87, H 4.54, N 26.24

計算値 (%): C 49.57, H 4.93, N 26.68

実施例 1 2 2

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - ヒドロキシピペリジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 1 2 2)

実施例 6 1 で得られる化合物 6 1 と、4 - ヒドロキシピペリジンを用い、実施例 6 2 と同様にして実施例 1 2 1 を実施し、化合物 1 2 2 を得た。

収率: 44 % (うす茶色針状晶)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.16(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.56(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.06(s, 1H), 5.60(brs, 2H), 3.90-4.09(m, 3H), 3.15-3.29(m, 2H), 1.91-2.05(m, 2H), 1.51-1.66(m, 3H)

Mass (m/z): 300 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1612, 1558, 1444, 1219

融点: 207-208 $^{\circ}\text{C}$

元素分析; $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$ 0.7 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ 0.1AcOEt として

実測値 (%): C 59.88, H 5.84, N 24.22

計算値 (%): C 59.71, H 5.83, N 24.29

実施例 4 3 で得られる化合物 4 3 と、種々のハロゲン化アルキルもしくはトリフルオロメタンスルホン酸エステルを用い、実施例 4 6 と同様にして以下実施例

1 2 3 ~ 1 3 2 を実施し、化合物 1 2 3 ~ 1 3 2 を得た。

実施例 1 2 3

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - プロピルピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 1 2 3)

収率: 53 % (黄土色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.15(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 5.67(brs, 2H), 3.56(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.53(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.35(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.51-1.59(m, 2H), 0.93(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 327 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1660, 1606, 1568, 1440, 1417, 1223

融点: 191-192 $^{\circ}\text{C}$

元素分析; $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ として

実測値 (%): C 58.29, H 6.63, N 30.07

計算値 (%): C 58.70, H 6.47, N 29.95

実施例 1 2 4

5 - アミノ - 7 - (4 - アリルピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 1 2 4)

収率：60 % (白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.15(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.89(ddd, $J=6.6\text{Hz}$, 10.2Hz, 17.2Hz, 1H), 5.77(brs, 2H), 5.23(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 17.2Hz, 1H), 5.20(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 10.2Hz, 1H), 3.57(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 3.05(d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.54(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 325(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1666, 1653, 1606, 1553, 1444, 1226

融点：210-211 $^{\circ}\text{C}$

元素分析； $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ 0.2 H_2O として

実測値 (%)：C 58.83, H 5.85, N 30.15

計算値 (%)：C 59.06, H 5.89, N 30.14

実施例 125

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - ホモアリルピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 125)

収率：51 % (白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.15(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.83(ddd, $J=6.6\text{Hz}$, 10.2Hz, 17.2Hz, 1H), 5.69(brs, 2H), 5.09(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 17.2Hz, 1H), 5.03(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 10.2Hz, 1H), 3.58(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.57(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.53-2.45(m, 2H), 2.34-2.04(m, 2H)

Mass (m/z): 339(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1670, 1655, 1651, 1606, 1556, 1443, 1417, 1242, 1225

融点：185 $^{\circ}\text{C}$

元素分析； $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ 0.2 H_2O として

実測値 (%)：C 59.52, H 6.27, N 28.72

計算値 (%)：C 59.53, H 6.29, N 28.58

実施例 126

5 - アミノ - 7 - (4 - (2 - フルオロエチル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリ

ル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 1 2 6)

収率 : 54 % (白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58(dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.15(dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.66(brs, 2H), 4.61(dt, J=47.5Hz, 5.0Hz, 2H), 3.59(t, J=5.0Hz, 4H), 2.75(dt, J=28.4Hz, 5.0Hz, 2H), 2.64(t, J=5.0Hz, 4H)

Mass (m/z): 331 (M⁺)IR (KBr, cm⁻¹): 1653, 1608, 1558, 1446

融点 : 219 °C

元素分析 ; C₁₅H₁₈N₇OF として

実測値 (%) : C 53.40, H 5.44, N 29.04

計算値 (%) : C 53.50, H 5.57, N 29.11

実施例 1 2 7

5 - アミノ - 7 - (4 - (3 - フルオロプロピル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 1 2 7)

収率 : 62 % (白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.58(dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.16(dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.74(brs, 2H), 4.53(dt, J=47.2Hz, 5.9Hz, 2H), 3.55(t, J=5.0Hz, 4H), 2.53(t, J=5.0Hz, 4H), 2.52(t, J=7.6Hz, 2H), 1.91(dtt, J=25.4Hz, 5.9Hz, 7.6Hz, 2H)

Mass (m/z): 345 (M⁺)IR (KBr, cm⁻¹): 1659, 1614, 1558, 1442, 1417, 1223

融点 : 201-202 °C

元素分析 ; C₁₆H₂₀N₇OF として

実測値 (%) : C 54.37, H 5.84, N 27.62

計算値 (%) : C 54.22, H 5.97, N 27.67

実施例 1 2 8

5 - アミノ - 7 - (4 - (4 - フルオロブチル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 1 2 8)

収率：40 % (黄土色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.15(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.55(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.62(brs, 2H), 4.48(dt, $J=47.5\text{Hz}$, 5.9Hz, 2H), 3.56(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.53(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.43(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.62-1.81(m, 4H)

Mass (m/z): 359 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1658, 1655, 1564, 1560, 1442, 1227

融点：120-123 $^{\circ}\text{C}$

元素分析； $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{OF}$ 0.2 H_2O として

実測値 (%)：C 55.99, H 6.25, N 27.25

計算値 (%)：C 56.25, H 6.22, N 27.01

実施例 129

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) ピペラジニル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン (化合物 129)

収率：50 % (白色板状晶)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.59(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.16(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.56(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.62(brs, 2H), 3.58(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 3.03(q, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 2.77(t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 367 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1678, 1657, 1610, 1558, 1271, 1153

融点：249-251 $^{\circ}\text{C}$

元素分析； $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{OF}_3$ として

実測値 (%)：C 49.19, H 4.36, N 27.04

計算値 (%)：C 49.05, H 4.34, N 26.69

実施例 130

5 - アミノ - 7 - (4 - (3 - シクロヘキシルプロピル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン (化合物 130)

収率：70 % (うす黄色針状晶)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58(dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.14(dd, $J=0.7\text{Hz}$,

3.3Hz, 1H), 6.55(dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 5.62(brs, 2H),
3.56(t, J=5.0Hz, 4H), 2.52(t, J=5.0Hz, 4H), 2.35(t, J=7.6Hz, 2H), 1.45-
1.86(m, 7H), 1.09-1.35(m, 6H), 0.80-1.04(m, 2H)

Mass (m/z): 409(M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1652, 1610, 1552, 1444, 1240

融点: 189 °C

元素分析; C₂₂H₃₁N₇O として

実測値 (%): C 64.81, H 7.88, N 24.50

計算値 (%): C 64.52, H 7.63, N 23.94

実施例 131

7 - (4 - アセトニルピペラジニル) - 5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]
トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 131)

収率: 35 % (白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.59(dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.16(dd, J=0.7Hz,
3.3Hz, 1H), 6.56(dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.61(brs, 2H),
3.61(t, J=5.0Hz, 4H), 3.27(s, 2H), 2.59(t, J=5.0Hz, 4H), 2.19(s, 3H)

Mass (m/z): 341(M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1653, 1610, 1558, 1417, 1230

融点: 167 °C

実施例 132

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (3 - オキソ - 3 - フェニルプロピ
ル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 132)

収率: 31 % (うす黄色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.98(d, J=6.9Hz, 2H), 7.58(dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H),
7.57(d, J=7.3Hz, 1H), 7.48(dd, J=6.9Hz, 7.3Hz, 2H), 7.15(dd, J=0.7Hz, 3.3Hz,
1H), 6.56(dd, J=1.7, 3.3Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.63(brs, 2H), 3.57(t,
J=5.0Hz, 4H), 3.24(t, J=7.3Hz, 2H), 2.90(t, J=7.3Hz, 2H), 2.61(t, J=5.0Hz,
4H)

Mass (m/z): 417(M⁺)

IR (KBr, cm^{-1}): 1670, 1653, 1606, 1560, 1446, 1417, 1226

融点: 181-183 °C

元素分析; $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$, $0.1\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ として

実測値 (%): C 63.67, H 5.73, N 23.16

計算値 (%): C 63.90, H 5.62, N 22.98

実施例 1 3 3

(±) - 5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 1 3 3)

実施例 1 3 2 で得られる化合物 1 3 2 を用い、実施例 1 1 1 と同様にして標記化合物 1 3 3 を得た。

収率: 39 % (白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.59 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H), 7.16 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.60 (s (br), 2H), 4.98 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.63 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.55-2.88 (m, 6H), 1.88-2.01 (m, 2H)

Mass (m/z): 419 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1612, 1558, 1442, 1417, 1224

融点: 159-160 °C

元素分析; $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$, $0.3\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%): C 62.15, H 6.04, N 22.92

計算値 (%): C 62.19, H 6.07, N 23.08

実施例 1 3 4

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 1 3 4)

実施例 4 3 で得られる化合物 4 3 を用い、実施例 4 4 と同様にして標記化合物 1 3 4 を得た。

収率: 27 % (白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.59 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.18-7.33 (m, 5H),

7.16 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz , 1H), 6.56 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz , 1H), 5.99 (s, 1H),
 5.66 (brs, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.51 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.44-3.53 (m, 4H),
 3.01 (t, $J=7.75\text{Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J=7.75\text{Hz}$, 2H)

Mass (m/z): 417 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1645, 1610, 1558, 1446, 1437

融点: 178 °C

元素分析; $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$ として

実測値 (%): C 63.31, H 5.67, N 23.30

計算値 (%): C 63.30, H 5.55, N 23.49

実施例 135

5 - アミノ - 7 - (4 - ブチルピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリ
 アゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 135)

実施例 43 で得られる化合物 43、500 mg (1.75 mmol) を塩化メチレン、10 ml
 および酢酸、1 ml に溶解し、これに n-ブチルアルデヒド、1.6 ml (17.5 mmol) お
 よび水素化三酢酸ホウ素ナトリウム、740 mg (3.5 mmol) を加え、室温で 22 時間攪
 拌した。反応終了後、反応液にクロロホルム、2N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて
 抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム-メタノール (99:1~
 95:5)、グラデーション] で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して標記化合
 物 135、270 mg (収率: 45%) を白色粉末として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.58 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 7.14 (dd, $J=0.7\text{Hz}$,
 3.3Hz , 1H), 6.55 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz , 1H), 6.03 (s, 1H), 5.60 (brs, 2H),
 3.57 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.53 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.38 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.28-
 1.70 (m, 4H), 0.94 (t, $J=7.26\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 341 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1655, 1608, 1560, 1439, 1225

融点: 217-223 °C

元素分析; $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ として

実測値 (%): C 59.71, H 6.87, N 28.72

計算値 (%) : C 59.81, H 6.79, N 28.71

実施例 43 で得られる化合物 43 と、種々のカルボニル化合物を用い、実施例 135 と同様にして以下実施例 136 ~ 141 を実施し、化合物 136 ~ 141 を得た。

実施例 136

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2 - メチルプロピル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 136)

収率 : 50 % (うす茶針状晶)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.67 (brs, 2H), 3.54 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.47 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.13 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.76-1.91 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)

Mass (m/z) : 341 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1662, 1608, 1557, 1439, 1416, 1234, 1205

融点 : 204 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ として

実測値 (%) : C 59.80, H 6.90, N 28.98

計算値 (%) : C 59.81, H 6.79, N 28.72

実施例 137

5 - アミノ - 7 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジニル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 137)

収率 : 46 % (白色粉末)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.58 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.61 (brs, 2H), 3.59 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.62 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.31 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 0.83-1.00 (m, 1H), 0.50-0.68 (m, 2H), 0.10-0.21 (m, 2H)

Mass (m/z) : 339 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1608, 1559, 1444, 1242

融点 : 207-208 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $C_{17}H_{21}N_7O$ として

実測値 (%) : C 60.03, H 6.35, N 29.08

計算値 (%) : C 60.16, H 6.24, N 28.89

実施例 138

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジ
ル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 138)

収率 : 41 % (白色粉末)

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$) : 7.58(dd, $J=0.7$ Hz, 1.7Hz, 1H), 7.39(d, $J=8.6$ Hz, 2H),
7.18(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.16(dd, $J=0.7$ Hz, 3.3Hz, 1H), 6.56(dd, $J=1.7$ Hz, 3.3Hz,
1H), 6.02(s, 1H), 5.65(s(br), 2H), 3.56(t(br), 6H), 2.54(brt, 4H)

Mass (m/z) : 459(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1674, 1657, 1651, 1606, 1558, 1444, 1273, 1224, 1170

融点 : 216 $^{\circ}C$

元素分析 ; $C_{21}H_{20}N_7O_2F_3$ として

実測値 (%) : C 54.81, H 4.25, N 21.18

計算値 (%) : C 54.90, H 4.39, N 21.34

実施例 139

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - イソプロピルピペラジニル)
[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 139)

収率 : 65 % (白色粉末)

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$) : 7.58(dd, $J=0.7$ Hz, 1.7Hz, 1H), 7.15(dd, $J=0.7$ Hz,
3.3Hz, 1H), 6.55(dd, $J=1.7$ Hz, 3.3Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 5.64(brs, 2H),
3.56(t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.71(q, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.61(t, $J=5.0$ Hz, 4H), 1.07(d,
 $J=6.6$ Hz, 6H)

Mass (m/z) : 327(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1647, 1614, 1603, 1444, 1233, 1205

融点 : 221-222 $^{\circ}C$

元素分析 ; $C_{16}H_{21}N_7O$ として

実測値 (%) : C 58.60, H 6.60, N 30.34

計算値 (%) : C 58.70, H 6.47, N 29.95

実施例 140

(±) - 5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (1 - メチルプロピル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 140)

収率 : 33 % (白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.15 (dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.55 (dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.63 (brs, 2H), 3.54 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.46-2.67 (m, 5H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.26-1.37 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.6Hz, 3H)

Mass (m/z) : 341 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1653, 1606, 1562, 1558, 1444, 1205

融点 : 197-198 °C

元素分析 ; C₁₇H₂₃N₇O として

実測値 (%) : C 59.78, H 6.90, N 29.22

計算値 (%) : C 59.81, H 6.79, N 28.72

実施例 141

(±) - 5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2 - メトキシ - 1 - メチル) エチル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 141)

収率 : 44 % (白色粉末)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) : 7.58 (dd, J=0.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.16 (dd, J=0.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.55 (dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.74 (s (br), 2H), 3.55 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.46 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.84 (dq, J=5.9, 6.6Hz, 1H), 2.67 (t, J=5.0Hz, 4H), 1.06 (d, 6.6Hz, 3H)

Mass (m/z) : 357 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3128, 1668, 1606, 1552, 1446, 1417, 1230, 769

融点 : 186-187 °C

元素分析 ; C₁₇H₂₃N₇O₂ として

実測値 (%) : C 57.18, H 6.40, N 27.53

計算値 (%) : C 57.13, H 6.49, N 27.43

化合物 6 1 と種々のピペラジン誘導体を用いて実施例 6 2 と同様にして、以下実施例 1 4 2 ~ 1 4 4 を実施し、化合物 1 4 2 ~ 1 4 4 を得た。

実施例 1 4 2

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イルメチル)ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 1 4 2)

収率 : 24 % (うす茶色固体)

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3) : 7.63(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.02(brs, 1H), 6.60(dd, $J=3.4\text{Hz}$, 1.8Hz, 1H), 6.06(brs, 1H), 5.69(brs, 2H), 3.72(s, 2H), 3.64(t, $J=5.1\text{Hz}$, 4H), 2.77(s, 3H), 2.65(t, $J=5.1\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z) : 396 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1654, 1608, 1558, 1220

融点 : 197-198 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$ として

実測値 (%) : C 54.27, H 5.10, N 28.46

計算値 (%) : C 54.53, H 5.08, N 28.26

実施例 1 4 3

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イルメチル)ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 1 4 3)

収率 : 38 % (うす茶色固体)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) : 9.15(s, 1H), 7.86(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.60(brs, 2H), 7.06(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.66(dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.8Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 4.16(s, 2H), 3.53(t, $J=4.6\text{Hz}$, 4H), 2.54(t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z) : 383 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1606, 1567, 1443

融点 : 210-212 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_9\text{O}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) : C 49.43, H 4.67, N 31.84

計算値 (%) : C 49.20, H 4.59, N 32.27

実施例 144

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イ
ルメチル)ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 144)

収率: 30 % (うす茶色固体)

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6): 8.90 (s, 1H), 7.86 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H),
7.60 (brs, 2H), 7.06 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.8Hz, 1H),
6.02 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.53 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 4H), 2.54 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H)

Mass (m/z): 383 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1610, 1513, 1223

融点: 216-218 $^{\circ}\text{C}$

化合物 43 と 2 - メチルチアゾール - 5 - イルメタノールメタンスルホン酸エス
テルを用い、実施例 46 と同様にして化合物 145 を得た。

実施例 145

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イ
ルメチル)ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 145)

収率: 49 % (うす茶色固体)

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 7.58 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (d, $J=2.6\text{Hz}$,
1H), 6.55 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.8Hz, 1H), 6.02 (brs, 1H), 5.65 (brs, 2H), 3.72 (s,
2H), 3.56 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.56 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 4H)

FAB-Mass (m/z): 397 ($(M+1)^+$)

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1608, 1562, 1225

融点: 95-97 $^{\circ}\text{C}$

実施例 43 で得られる化合物 43 と種々のカルボニル化合物を用い実施例 135
と同様にして、以下実施例 146 ~ 150 を実施し、化合物 146 ~ 150 を得た。

実施例 146

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (3 - チェニル)ピペラジニ
ル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 146)

収率: 61 % (白色固体)

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6): 7.86 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (brs, 2H), 7.50 (dd,

$J=5.0\text{ Hz}$, 3.0 Hz , 1 H), $7.34(\text{s}, 1\text{ H})$, $7.07(\text{d}, J=3.3\text{ Hz}, 1\text{ H})$, $7.06(\text{d}, J=3.6\text{ Hz}, 1\text{ H})$, $6.67(\text{dd}, J=3.3\text{ Hz}, 1.6\text{ Hz}, 1\text{ H})$, $6.00(\text{s}, 1\text{ H})$, $3.53(\text{t}, J=4.6\text{ Hz}, 4\text{ H})$, $3.52(\text{s}, 2\text{ H})$, $2.50(\text{t}, J=5.2\text{ Hz}, 4\text{ H})$

FAB-Mass (m/z): $382((M+1)^+)$

IR (KBr, cm^{-1}): 1650, 1608, 1556, 1236

融点: $231-232\text{ }^\circ\text{C}$

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{OS} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%): C 56.08, H 5.09, N 25.52

計算値 (%): C 56.15, H 5.08, N 25.46

実施例 147

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (ピロール - 2 - イルメチル)ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 147)

収率: 41 % (うす茶色固体)

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): $10.69(\text{brs}, 1\text{ H})$, $7.86(\text{d}, J=1.0\text{ Hz}, 1\text{ H})$, $7.60(\text{brs}, 2\text{ H})$, $7.06(\text{dd}, J=2.6\text{ Hz}, 1.0\text{ Hz}, 1\text{ H})$, $6.67(\text{d}, J=2.0\text{ Hz}, 1\text{ H})$, $6.66(\text{d}, J=2.0\text{ Hz}, 1\text{ H})$, $6.00(\text{s}, 1\text{ H})$, $5.94(\text{d}, J=2.6\text{ Hz}, 1\text{ H})$, $5.90(\text{s}, 1\text{ H})$, $3.53(\text{t}, J=4.6\text{ Hz}, 4\text{ H})$, $3.52(\text{s}, 2\text{ H})$, $2.50(\text{t}, J=5.2\text{ Hz}, 4\text{ H})$

FAB-Mass (m/z): $365((M+1)^+)$

IR (KBr, cm^{-1}): 1651, 1610, 1562, 1234

融点: $228-230\text{ }^\circ\text{C}$

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_8\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%): C 58.26, H 5.62, N 29.80

計算値 (%): C 58.05, H 5.41, N 30.09

実施例 148

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イルメチル)ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 148)

収率: 44 % (うす茶色固体)

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): $7.86(\text{d}, J=1.0\text{ Hz}, 1\text{ H})$, $7.60(\text{brs}, 2\text{ H})$, $7.10(\text{s}, 1\text{ H})$, $7.06(\text{d}, J=3.3\text{ Hz}, 1\text{ H})$, $6.77(\text{d}, J=1.3\text{ Hz}, 1\text{ H})$, $6.67(\text{dd}, J=3.3\text{ Hz}, 1.6\text{ Hz}, 1\text{ H})$,

6.01 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.49 (t, J=4.0Hz, 4H), 2.45 (t, J=5.2Hz, 4H)

FAB-Mass (m/z): 380 ((M+1)⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1653, 1608, 1560, 1446

融点: 126-127 °C

実施例 149

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (ピラゾール - 3 - イルメチル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 149)

収率: 38 % (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.65 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.13 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.55 (dd, J= 3.5Hz, 1.8Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.58 (brs, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.58 (t, J=4.9Hz, 4H), 2.60 (t, J=5.1Hz, 4H)

FAB-Mass (m/z): 366 ((M+1)⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1651, 1614, 1565, 1228

融点: 228-230 °C

実施例 150

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - (チアゾール - 2 - イルメチル) ピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 150)

収率: 48 % (うす茶色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.74 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.58 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.56 (dd, J= 3.6Hz, 2.0Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.67 (brs, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.60 (t, J=4.9Hz, 4H), 2.69 (t, J=5.1Hz, 4H)

FAB-Mass (m/z): 383 ((M+1)⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1653, 1608, 1556, 1227

融点: 80-82 °C

実施例 151

5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) - 8 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 151)

1)

実施例 24 で得られる化合物 24、1.5 g (3.95 mmol) をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解したものに、イソプロピルマグネシウムブロマイド 0.69 M テトラヒドロフラン溶液 17.2 ml (11.86 mmol) を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応液を氷冷下、塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機相を塩化アンモニウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム）により主生成物を分離し、エタノールから再結晶を行い、標記化合物 152、0.92 g (収率：55 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.84 (s, 1H), 7.60 (dd, J=1.7Hz, 0.7Hz, 1H), 7.21 (dd, J=3.3Hz, 0.7Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.85 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.57 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.42 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.76 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.55 (t, J=8.2Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (d, J=8.2Hz, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.6Hz)

IR (KBr, cm⁻¹): 3323, 2962, 1626, 1238, 1026

融点：136.0-137.4 °C

実施例 152

5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) - 8 - (1 - オキソ - 2 - メチルプロピル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン (化合物 152)

クロロクロム酸ピリジニウム、2.12 g (9.84 mmol) とシリカゲル 100 mg を塩化メチレン 20 ml に懸濁させたものに、塩化メチレン 4ml に溶解した実施例 151 で得られる化合物 151、833 mg (1.97 mmol) を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応液にエーテル、無水硫酸マグネシウムを加え、室温で 10 分間攪拌した後、不溶物を濾別した。濾液を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-クロロホルム (1:4)）により精製し、標記化合物 152、551 mg (収率：67 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.99-6.84 (m, 4H), 6.60 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 4.84 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.21 (q, J=6.6Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)

Mass (m/z): 421 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3354, 2970, 1632, 1518, 1234

融点: 154.8-155.2 °C

実施例 153

5 - アミノ - 8 - (1 - オキソ - 2 - メチルプロピル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 153)

実施例 152 で得られる化合物 152、794 mg (1.88 mmol) をトリフルオロ酢酸 12 ml に溶解したものに、トリフルオロメタンスルホン酸、1.36 ml (15.37 mmol) を加え、室温で 19 時間攪拌した後、更に 50 度で 1.5 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、水、4N 水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、標記化合物 153、256 mg (収率: 50 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 9.09-8.90 (brs, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.26 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.75 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 4.18 (septet, J=6.6Hz, 1H), 1.14 (d, J=6.6Hz, 6H)

Mass (m/z): 271 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3490, 2831, 1657, 1512, 1230

融点: 255.7-258.0 °C

元素分析: C₁₃H₁₃N₅O₂ 0.1EtOH として

実測値 (%): C 57.66, H 5.01, N 25.18

計算値 (%): C 57.47, H 4.97, N 25.35

実施例 154

5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) - 8 - (α - ヒドロキシベンジル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 154)

実施例 24 で得られる化合物 24、1.5 g (3.95 mmol) を用い、実施例 151 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 154、1.35 g (収率: 75 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.63-7.60 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 2H),

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 7.23 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.95–6.90 (m, 2H), 6.83 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 6.45 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.72 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H)

Mass (m/z): 457 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3412, 1628, 1595, 1518, 1269

融点: 127.8–132.4 $^{\circ}\text{C}$

実施例 155

8 - ベンゾイル - 5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン (化合物 155)

実施例 154 で得られる化合物 154、1.21 g (2.65 mmol) を用い、実施例 152 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 155、790 mg (収率: 66 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.41 (s, 1H), 7.87–7.84 (m, 2H), 7.61–7.52 (m, 2H), 7.49–7.47 (m, 2H), 7.30 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.00–6.94 (m, 3H), 6.87 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 4.85 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 6H)

Mass (m/z): 455 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3647, 3566, 3415, 1624, 1579, 1508, 1265

融点: 168.2–168.9 $^{\circ}\text{C}$

実施例 156

5 - アミノ - 8 - ベンゾイル - 2 - (2 - フリル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン (化合物 156)

実施例 155 で得られる化合物 155、1.05 g (2.30 mmol) を用い、実施例 153 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 156、271 mg (収率: 39 %) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.21 (s, 1H), 7.95 (t, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=7.6$, 2H), 7.66–7.64 (m, 1H), 7.56–7.51 (m, 2H), 7.13 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H)

Mass (m/z): 305 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3423, 3235, 1660, 1591, 1510, 1323

融点：254.5-260.5 °C

元素分析：C₁₆H₁₁N₅O₂ 0.1EtOH として

実測値 (%)：C 63.06, H 3.85, N 22.35

計算値 (%)：C 62.79, H 3.77, N 22.60

実施例 157

5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) - 8 - プロピオニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 157)

実施例 22 で得られる化合物 22、100 mg (0.236 mmol)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、46 mg (0.472 mmol) をテトラヒドロフラン 1 ml に懸濁させ、-10 °C でエチルマグネシウムブロマイド 0.90 M テトラヒドロフラン溶液 1.31 ml を滴下した。そのまま -5~-2 °C で 1 時間攪拌した後、室温で 3.5 時間攪拌し、さらに 60 °C で 30 分間攪拌した。一度室温に戻し、エチルマグネシウムブロマイド 0.90 M テトラヒドロフラン溶液 0.52 ml を加え、60 °C で 8 時間攪拌した。反応液を 1N 塩酸中に注入し、60 °C で 1.5 時間攪拌した。反応物を室温に戻し、溶媒を減圧留去した後、水、クロロホルムを加え抽出した。有機相を 2N NaOH、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去し、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより分離、精製し、標記化合物 157、18 mg (収率：19 %) を褐色固体として得た。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.27 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.07 (brs, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.75 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.32-3.21 (m, 2H), 1.12 (t, J=6.9Hz, 3H)

Mass (m/z): 407 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3903, 3840, 3749, 3527, 1628, 1581

融点：197.4-198.0 °C

実施例 158

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 8 - プロピオニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 158)

実施例 157 で得られる化合物 157、780 mg (1.91 mmol) を用い、実施例 153 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 158、338 mg (収率：69 %) を白色

固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.50 (s, 1H), 7.98 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.26 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 2H), 1.12 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 257 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 3017, 1641, 1531, 1412, 1227

融点: 279.5-283.0 $^{\circ}\text{C}$

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$, 0.2EtOH として

実測値 (%): C 55.83, H 4.40, N 26.24

計算値 (%): C 55.89, H 4.61, N 26.28

実施例 159

8 - カルボキシ - 5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル)
[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 159)

実施例 22 で得られる化合物 22、19.92 g (47.04 mmol) をエタノール 300 ml に溶解させ、水酸化リチウム一水和物、19.74 g (47.04 mmol)、水 7.5 ml を加え、3 時間加熱還流した。反応物を 0 $^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、水 100 ml を加え、濃塩酸を用い pH=3.5 に調製した。析出した結晶を濾取し、標記化合物 159、14.55 g (収率: 78 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 12.80 (brs, 1H), 9.44 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.12 (brs, 1H), 6.98-6.80 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3661, 1701, 1638, 1616, 1265

融点: 178.5-190.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 160

5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 8 - (N,0 - ジメチルヒドロキシルカルバモイル) - 2 - (2 - フリル)
[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 160)

実施例 159 で得られる化合物 159、5 g (12.65 mmol) をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、5.2 g (27.24 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4.17 g (27.24 mmol) を加

え、室温で 15 分間攪拌した。次いで、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、1.95 g (19.98 mmol)を加え、室温で 70 時間攪拌し、さらに 50 度で 1.5 時間攪拌した。反応物を室温に戻し、水、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：1.5 %メタノール-クロロホルム）により精製し、標記化合物 160、1.35 g(収率：24 %)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 8.30(s, 1H), 7.61(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.28(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 6.98-6.92(m, 2H), 7.83(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.72(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.58(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 4.80(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.88(s, 6H), 3.73(s, 3H), 3.41(s, 3H)

Mass (m/z): 438 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3363, 2980, 1579, 1508, 1448, 1267

融点：144.0-148.3 $^{\circ}\text{C}$

実施例 161

8 - アセチル - 5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン (化合物 161)

実施例 160 で得られる化合物 160、1 g (2.28 mmol) をテトラヒドロフラン 8 ml に溶解したものに、メチルマグネシウムブロマイド 0.86 M テトラヒドロフラン溶液 13.3 ml を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷冷下、塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機相を塩化アンモニウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム）により精製し、標記化合物 161、681 mg(収率：76 %)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 8.74(s, 1H), 7.63(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.29(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.98-6.84(m, 4H), 6.60(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 4.85(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.89(s, 6H), 2.92(s, 3H)

Mass (m/z): 393 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3263, 3230, 1619, 1508, 1267

融点：198.7-203.2 $^{\circ}\text{C}$

実施例 162

8 - アセチル - 5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 162)

実施例 161 で得られる化合物 161、681 mg (1.73 mmol) を用い、実施例 153 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 162、264 mg (収率: 63 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6): 8.50 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 2.77 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 243 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 3045, 1651, 1556, 1319, 1211

融点: $>300^\circ\text{C}$

実施例 163

5 - アミノ - 8 - ホルミル - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 163)

実施例 24 で得られる化合物 24、2.0 g (5.27 mmol) から、実施例 153 と同様の方法により、標記化合物 163、336 mg (収率: 28 %) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6): 10.02 (s, 1H), 9.28-9.11 (brs, 1H), 8.92-8.80 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.28 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H)

Mass (m/z): 229 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3320, 3140, 1637, 1558, 1508, 1421, 1323

融点: 255°C (分解)

元素分析: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{EtOH}$ として

実測値 (%): C 51.29, H 3.28, N 29.01

計算値 (%): C 51.23, H 3.64, N 28.72

実施例 164

5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) - 8 - イソプロピルカルバモイル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 164)

実施例 159 で得られる化合物 159、400 mg (1.01 mmol) をピリジン 8 ml に溶

解し、0℃で塩化チオニル、1.32 ml (15.18 mmol)、イソプロピルアミン、1.29 ml (15.18 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。水を加えた後、溶媒を減圧留去し、水、重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機相を希塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：クロロホルム)により精製し、標記化合物 164、271 mg(収率：61%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 8.84 (s, 1H), 8.58 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.99–6.94 (m, 2H), 6.86 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.73 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 4.82 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.34 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.35 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)

Mass (m/z): 436 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3853, 3278, 1653, 1589, 1254

融点: 168.5–171.2℃

実施例 165

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 8 - イソプロピルカルバモイル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 165)

実施例 164 で得られる化合物 164、554 mg (1.27 mmol) を用い、実施例 153 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 165、102 mg (収率：28%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.52 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.31 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 4.18 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.26 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)

Mass (m/z): 286 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3317, 2970, 1680, 1556, 1433, 1261

融点: 228.4–229.3℃

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$ 0.1EtOH として

実測値 (%) : C 54.47, H 4.92, N 28.69

計算値 (%) : C 54.50, H 5.06, N 28.89

実施例 166

5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) - 8 - メチルカルバモイル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 166)

実施例 159 で得られる化合物 159、400 mg (1.01 mmol) とメチルアミンを用い、実施例 164 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 166、159 mg (収率: 31 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.87 (s, 1H), 8.59-8.55 (m, 1H), 7.62 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.86 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.74 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 4.84 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.12 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 408 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3244, 1626, 1570, 1317, 1269

融点: 214.0-215.3 $^{\circ}\text{C}$

実施例 167

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 8 - メチルカルバモイル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 167)

実施例 166 で得られる化合物 166、551 mg (13.48 mmol) を用い、実施例 153 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 167、303 mg (収率: 87 %) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.50 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 2.94 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 258 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3471, 3390, 1659, 1558

融点: 249.5-255.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 168

5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 8 - エチルカルバモイル - 2 - (2 - フリル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 168)

実施例 159 で得られる化合物 159、400 mg (1.01 mmol) とエチルアミンを用い、実施例 164 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 168、153 mg (収

率：36 %)を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.88 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.63 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.85 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.74 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 4.82 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 422 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3293, 2970, 1616, 1510, 1416, 1269

融点: 207.4-208.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 169

5 - アミノ - 8 - エチルカルバモイル - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 169)

実施例 168 で得られる化合物 168、663 mg (1.57 mmol) を用い、実施例 30 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 169、170 mg (収率: 40 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.78 (s, 1H), 8.64 (brs, 1H), 7.67 (t, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.63 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 6.49 (brs, 2H), 3.65-3.55 (m, 2H), 1.34 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 272 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3320, 1647, 1560, 1421, 1261

融点: 192.0-200.0 $^{\circ}\text{C}$

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$ 0.5EtOH として

実測値 (%): C 52.66, H 4.70, N 28.45

計算値 (%): C 52.88, H 5.12, N 28.46

実施例 170

8 - (N, N - ジエチルカルバモイル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 170)

実施例 22 で得られる化合物 22、1.2 g (2.83 mmol) をテトラヒドロフラン 8 ml に懸濁させ、ジエチルアミン 0.82 ml を加えた。イソプロピルマグネシウムクロライド 2 M テトラヒドロフラン溶液 3.94 ml を -5°C で滴下し、30 分攪拌し、さらに 4

度まで昇温し 7.5 時間攪拌した。反応液を氷冷下、塩化アンモニウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機相を塩化アンモニウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム）により精製し、標記化合物 170、990 mg(収率：77 %)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 8.50(s, 1H), 7.59(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 7.25(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 6.97-6.92(m, 2H), 6.85(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.60(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.55(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 4.80(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.89(s, 6H), 3.63(brs, 2H), 3.42(brs, 2H), 1.25(brs, 6H)

Mass(m/z): 450(M^+)

IR(KBr, cm^{-1}): 3232, 2968, 1626, 1510, 1429, 1267

融点: 67.4-73.8 $^{\circ}\text{C}$

実施例 171

5 - アミノ - 8 - (N,N - ジエチルカルバモイル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 171)

実施例 170 で得られる化合物 170、100 mg (0.22 mmol) を用い、実施例 30 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 171、60 mg(収率：90 %)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.20(brs, 2H), 7.94(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.20(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.72(t, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 3.46-3.42(m, 4H), 1.21-1.12(m, 6H)

Mass(m/z): 300(M^+)

IR(KBr, cm^{-1}): 3740, 3617, 3439, 1655, 1560, 1508, 1443

融点: 92.4-95.7 $^{\circ}\text{C}$

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{EtOH}$ として

実測値 (%) : C 54.68, H 5.69, N 26.55

計算値 (%) : C 54.92, H 5.70, N 26.68

実施例 172

5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 8 - (N,N - ジメチルカルバモイル) -

2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 172)

実施例 22 で得られる化合物 22、1.3 g (3.07 mmol) とジメチルアミン 2 M テトラヒドロフラン溶液、4.27 ml (8.54 mmol) を用い、実施例 170 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 172、780 mg (収率: 60 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 8.21 (s, 1H), 7.61 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.86 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.64 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 4.80 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.19 (brs, 3H), 3.09 (brs, 3H)

Mass (m/z): 422 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3415, 3210, 1628, 1574, 1429, 1248

融点: 191.3-194.5 $^{\circ}\text{C}$

実施例 173

5 - アミノ - 8 - (N,N - ジメチルカルバモイル) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 173)

実施例 172 で得られる化合物 172、740 mg (1.75 mmol) を用い、実施例 30 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 173、312 mg (収率: 66 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.29 (brs, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.23 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 3.30 (brs, 6H)

Mass (m/z): 272 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3720, 3430, 1647, 1560, 1508, 1421, 1327

融点: 241.5-242.0 $^{\circ}\text{C}$

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O} \cdot 0.3\text{EtOH}$ として

実測値 (%): C 51.65, H 4.93, N 28.51

計算値 (%): C 51.66, H 5.03, N 28.65

実施例 174

5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) - 8 - ピペリジノカルバモイル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 174)

実施例 22 で得られる化合物 22、1.3 g (3.07 mmol) とピペリジン、0.61 ml (6.17 mmol) を用い、実施例 170 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 17

4、1.09 g(収率: 77 %)を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.18(s, 1H), 7.60(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.25(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 6.98-6.94(m, 2H), 6.85(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.64(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.57(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 4.79(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.89(s, 6H), 3.74(brs, 2H), 3.44(brs, 2H), 1.69(brs, 6H)

Mass (m/z): 462 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3360, 2945, 1616, 1581, 1321, 1261

融点: 154.0-155.5 $^{\circ}\text{C}$

実施例 175

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 8 - ピペリジノカルバモイル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 175)

実施例 174 で得られる化合物 174、1.02 g (2.21 mmol)を用い、実施例 30 と同様の方法により、標記化合物 175、250 mg(収率: 36 %)を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.26(brs, 2H), 7.95(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.94(s, 1H), 7.21(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 6.73(dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 3.58(brs, 4H), 1.59(brs, 6H)

Mass (m/z): 312 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3417, 2920, 1618, 1508, 1325, 1203

融点: 119.8-123.0 $^{\circ}\text{C}$

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O} \cdot 0.7\text{EtOH}$ として

実測値 (%): C 56.43, H 5.75, N 24.12

計算値 (%): C 56.57, H 5.96, N 24.14

実施例 176

5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フリル) - 8 - モルホリノカルバモイル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 176)

実施例 22 で得られる化合物 22、1.3 g (3.07 mmol)とモルホリン、0.54 ml (6.14mmol)を用い、実施例 170 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 176、1.12 g(収率: 78 %)を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.28 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 7.24 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 0.7Hz , 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.86 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.69 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 4.80 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.82 (brs, 4H), 3.55 (brs, 4H)

Mass (m/z): 464 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3853, 3370, 3140, 1601, 1513, 1268

融点: 199.8-200.3 $^{\circ}\text{C}$

実施例 177

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 8 - モルホリノカルバモイル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 177)

実施例 176 で得られる化合物 176、1 g (2.15 mmol) を用い、実施例 30 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 177、620 mg (収率: 92 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.32 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 3.65 (brs, 4H), 3.38 (brs, 4H)

Mass (m/z): 314 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 3107, 1643, 1560, 1444, 1327, 1205

融点: 258.0-259.8 $^{\circ}\text{C}$

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$ 0.2EtOH として

実測値 (%): C 53.46, H 4.50, N 26.09

計算値 (%): C 53.46, H 4.74, N 25.98

実施例 178

5 - アミノ - 7 - (4-プロモベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 178)

実施例 61 より得られる化合物 61、200 mg (0.84 mmol) をジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、これに水硫化ナトリウム、141 mg (2.52 mmol) を加え 120 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。その後、反応溶液を室温まで冷却し、水 (0.2 ml) を加えて 10 分間攪拌した。これに p-プロモベンジルプロミド、314 mg (1.26 mmol) を加え、室

温で 30 分間攪拌した後、水を注入すると白色固体が沈殿した。この沈殿物を濾取し、エタノールより再結晶を行って化合物 178、150 mg (0.37 mmol、収率：45 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.11 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=1.9\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.38 (s, 2H)

Mass (m/z): 404 ($(M+3)^+$), 403 ($(M+2)^+$), 402 ($(M+1)^+$), 401 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3141, 1670, 1598, 1560, 1178, 740

融点：200-201 $^{\circ}\text{C}$

実施例 179

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - メトキシベンジルチオ) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 179)

実施例 178 と同様な方法で p-メトキシベンジルブロミドを用いて化合物 179 を白色固体として得た。

収率：38 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.10 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=1.9\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

Mass (m/z): 355 ($M^+ + 2$), 354 ($M^+ + 1$), 353 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3172, 1664, 1585, 1511, 1174, 750

融点：210-211 $^{\circ}\text{C}$

元素分析； $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

実測値 (%)：C 57.75, H 4.24, N 19.61

計算値 (%)：C 57.78, H 4.28, N 19.82

実施例 180

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - トリフルオロメトキシベンジルチオ) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 180)

実施例 178 と同様な方法で p-トリフルオロメトキシベンジルブロミドを用いて化合物 180 を白色固体として得た。

収率 : 79 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.14 (brs, 2H), 7.92 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=1.9\text{Hz}$, 2.6Hz, 1H), 4.44 (s, 2H)

Mass (m/z): 409 ($(M+2)^+$), 408 ($(M+1)^+$), 407 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3129, 1668, 1591, 1550, 1508, 1309, 1151, 759

融点 : 225-226 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

実測値 (%) : C 50.26, H 2.89, N 17.00

計算値 (%) : C 50.12, H 2.97, N 17.19

実施例 181

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4 - ピコニルチオ) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 181)

実施例 178 と同様な方法で 4-ピコニルクロリド塩酸塩を用いて化合物 181 を白色固体として得た。

収率 : 37 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.51 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 8.15 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.42 (s, 2H)

Mass (m/z): 326 ($(M+2)^+$), 325 ($(M+1)^+$), 324 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3153, 1660, 1597, 1560, 1221

融点 : 208-209 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 0.1\text{EtOH} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) : C 53.54, H 3.89, N 24.63

計算値 (%) : C 53.45, H 4.13, N 24.60

実施例 182

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (2 - ピコニルチオ) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 182)

実施例 178 と同様な方法で 2-ピコニルクロリド塩酸塩を用いて化合物 182 を白色固体として得た。

収率 : 29 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.52 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.10 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J=5.9\text{Hz}$, 7.6Hz, 1H), 7.57 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=5.0\text{Hz}$, 5.9Hz, 1H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.48 (s, 2H)

Mass (m/z): 326 ($(M+2)^+$), 325 ($(M+1)^+$), 324 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3104, 1655, 1585, 1544, 748

融点 : 187-188 $^{\circ}\text{C}$

実施例 183

5 - アミノ - 7 - ベンジルチオ - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 183)

実施例 178 と同様な方法で ベンジルブロミドを用いて化合物 183 を白色固体として得た。

収率 : 33 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.10 (brs, 2H), 7.92 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.16 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 2.6Hz, 1H), 4.40 (s, 2H)

Mass (m/z): 325 ($(M+2)^+$), 324 ($(M+1)^+$), 323 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3122, 1662, 1585, 1544, 1174, 752, 705

融点 : 200-201 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) : C 59.09, H 4.21, N 21.80

計算値 (%) : C 59.10, H 4.09, N 21.54

実施例 184

5 - アミノ - 7 - (4 - シアノベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 184)

実施例 178 と同様な方法で p-シアノベンジルブロミドを用いて化合物 184 を

白色固体として得た。

収率：42 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.15 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.49 (s, 2H)

Mass (m/z): 350 ($(M+2)^+$), 349 ($(M+1)^+$), 348 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3151, 2226, 1668, 1598, 1178, 933

融点：258-259 $^{\circ}\text{C}$

実施例 185

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4-ニトロベンジルチオ) [1, 2, 4] トリア
ゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 185)

実施例 178 と同様な方法で p-ニトロベンジルブロミドを用いて化合物 185 を白色固体として得た。

収率：42 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.19 (brs, 2H), 8.18 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.54 (s, 2H)

Mass (m/z): 370 ($(M+2)^+$), 369 ($(M+1)^+$), 368 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1664, 1652, 1542, 1508, 1351

融点：135-136 $^{\circ}\text{C}$

実施例 186

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4-メチルベンジルチオ) [1, 2, 4] トリア
ゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 186)

実施例 178 と同様な方法で p-メチルベンジルブロミドを用いて化合物 186 を白色固体として得た。

収率：50 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.10 (brs, 2H), 7.92 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)

Mass (m/z): 339((M+2)⁺), 338((M+1)⁺), 337(M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3122, 1670, 1587, 1508, 1217, 929, 756

融点: 185-186 °C

実施例 187

5 - アミノ - 7 - [4 - (tert-ブチル) ベンジルチオ] - 2 - (2 - フリル)
[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 187)

実施例 178 と同様な方法で p-tert-ブチルベンジルブロミドを用いて化合物 187 を白色固体として得た。

収率: 50 %

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.08 (brs, 2H), 7.91 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.14 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (dd, J=2.0Hz, 3.6Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.26 (s, 9H)

Mass (m/z): 381((M+2)⁺), 380((M+1)⁺), 379(M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3110, 2960, 1647, 1596, 1548, 1508, 1216, 929, 756

融点: 192-193 °C

実施例 188

5 - アミノ - 7 - [2 - シアノベンジルチオ] - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ
[1, 5-c] ピリミジン (化合物 188)

実施例 178 と同様な方法で o-シアノベンジルブロミドを用いて化合物 188 を白色固体として得た。

収率: 43 %

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.18 (brs, 2H), 7.92 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.5Hz, 8.8Hz, 1H), 7.47 (dd, J=7.9Hz, 8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.71 (dd, J=2.0Hz, 3.6Hz, 1H), 4.58 (s, 2H)

Mass (m/z): 350((M+2)⁺), 349((M+1)⁺), 348(M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3110, 2223, 1652, 1589, 1540, 1216, 779, 756

融点: 200-201 °C

実施例 189

5 - アミノ - 7 - (4-フルオロベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 189)

実施例 178 と同様な方法で p-フルオロベンジルブロミドを用いて化合物 189 を白色固体として得た。

収率 : 56 %

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.12 (brs, 2H), 7.91 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.53 (dd, J=5.3Hz, 8.6Hz, 2H), 7.16 (dd, J=8.6Hz, 8.6Hz, 2H), 7.15 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (dd, J=2.0Hz, 3.6Hz, 1H), 4.39 (s, 2H)

Mass (m/z): 343 ((M+2)⁺), 342 ((M+1)⁺), 341 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3128, 1668, 1589, 1176, 779

融点 : 201-202 °C

実施例 190

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4-メトキシカルボニルベンジルチオ) [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 190)

実施例 178 と同様な方法で α -プロモ-p-トルイル酸メチルを用いて化合物 190 を白色固体として得た。

収率 : 56 %

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.12 (brs, 2H), 7.92 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.91 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.15 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (dd, J=1.6Hz, 3.3Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)

Mass (m/z): 383 ((M+2)⁺), 382 ((M+1)⁺), 380 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3168, 1726, 1662, 1598, 1508, 1282, 754

融点 : 226-227 °C

実施例 191

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (3-ヨードベンジルチオ) [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 191)

実施例 178 と同様な方法で m-ヨードベンジルブロミドを用いて化合物 191 を白色固体として得た。

収率 : 47 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.13 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=7.9\text{Hz}$, 7.9Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.37 (s, 2H)

Mass (m/z): 451 ($(M+2)^+$), 450 ($(M+1)^+$), 449 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3128, 1666, 1591, 1548, 1218, 1179, 937, 757

融点: 169-170 $^{\circ}\text{C}$

実施例 192

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (3-ニトロベンジルチオ) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 192)

実施例 178 と同様な方法で m-ニトロベンジルクロリドを用いて化合物 192 を白色固体として得た。

収率: 52 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.37 (s, 1H), 8.17 (brs, 2H), 8.12 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=7.9\text{Hz}$, 8.3Hz, 1H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=1.0\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.56 (s, 2H)

Mass (m/z): 370 ($(M+2)^+$), 369 ($(M+1)^+$), 368 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3085, 1672, 1654, 1588, 1508, 1359, 781, 746

融点: 191-192 $^{\circ}\text{C}$

実施例 193

5 - アミノ - 7 - (3-シアノベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 193)

実施例 178 と同様な方法で m-シアノベンジルブロミドを用いて化合物 193 を白色固体として得た。

収率: 51 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.17 (brs, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J=8.0\text{Hz}$, 8.2Hz, 1H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.45 (s, 2H)

Mass (m/z): 350($(M+2)^+$), 349($(M+1)^+$), 348(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3166, 2223, 1646, 1635, 1598, 1375, 1215, 926, 742

融点: 201-202 °C

実施例 194

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (2-ニトロベンジルチオ) [1, 2, 4] トリア
ゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 194)

実施例 178 と同様な方法で o-ニトロベンジルブロミドを用いて化合物 194 を
白色固体として得た。

収率: 58 %

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.19 (brs, 2H), 8.06 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d,
 $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J=7.4\text{Hz}$, 7.6Hz, 1H), 7.54 (dd,
 $J=7.6\text{Hz}$, 7.9Hz, 1H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=1.6\text{Hz}$,
3.3Hz, 1H), 4.72 (s, 2H)

Mass (m/z): 370($(M+2)^+$), 369($(M+1)^+$), 368(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3120, 1654, 1594, 1558, 1332, 750

融点: 186-187 °C

実施例 195

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (2-フェニルベンジルチオ) [1, 2, 4] トリ
アゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 195)

実施例 178 と同様な方法で o-フェニルベンジルブロミドを用いて化合物 195
を白色固体として得た。

収率: 42 %

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.08 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (m, 1H),
7.30-7.60 (m, 7H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=1.6\text{Hz}$,
3.3Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.32 (s, 2H)

Mass (m/z): 401($(M+2)^+$), 400($(M+1)^+$), 399(M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3120, 1654, 1595, 1355, 777

融点: 198-190 °C

実施例 196

5 - アミノ - 7 - (4 - カルボキシ - 2 - ニトロベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 196)

実施例 178 と同様な方法で α -ブromo-m-ニトロ-p-トルイル酸を用いて化合物 196 を白色固体として得た。

収率 : 29 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 13.61 (brs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (brs, 2H), 8.16 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.77 (s, 2H)

Mass (m/z): 431 ($M^+ + \text{H}_2\text{O}$)

IR (KBr, cm^{-1}): 1700, 1637, 1591, 1537, 1359, 1213, 754

融点 : 298-300 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

実施例 197

5 - アミノ - 7 - (4-カルボキシベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 197)

実施例 178 と同様な方法で α -クロロ-p-トルイル酸を用いて化合物 197 を白色固体として得た。

収率 : 42 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 12.88 (brs, 1H), 8.12 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.47 (s, 2H)

Mass (m/z): 369 ($(M+2)^+$), 368 ($(M+1)^+$), 367 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1697, 1629, 1589, 1539, 1271, 756

融点 : 283-284 $^{\circ}\text{C}$

実施例 198

5 - アミノ - 7 - (4-クロロベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 198)

実施例 178 と同様な方法で p-クロロベンジルクロリドを用いて化合物 198 を白色固体として得た。

収率 : 52 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.12 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.40 (s, 2H)

Mass (m/z): 359 ($(M+2)^+$), 358 ($(M+1)^+$), 357 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3110, 1662, 1541, 771, 738

融点: 197-198 $^{\circ}\text{C}$

実施例 199

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (3-トリフルオロメチルベンジルチオ)
[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 199)

実施例 178 と同様な方法で *m*-トリフルオロメチルベンジルブロミドを用いて化合物 199 を白色固体として得た。

収率: 52 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.15 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.54 (m, 2H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.51 (s, 2H)

Mass (m/z): 393 ($(M+2)^+$), 392 ($(M+1)^+$), 391 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3058, 1675, 1587, 1328, 1116, 781

融点: 156-157 $^{\circ}\text{C}$

実施例 200

5 - アミノ - 7 - (2-クロロベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリア
ゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 200)

実施例 178 と同様な方法で *o*-クロロベンジルクロリドを用いて化合物 200 を白色固体として得た。

収率: 48 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.17 (brs, 2H), 7.92 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J=3.7\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.16 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.50 (s, 2H)

Mass (m/z): 359 ($(M+2)^+$), 358 ($(M+1)^+$), 357 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3120, 1662, 1587, 1546, 1222, 748

融点：169-170 °C

実施例 201

5 - アミノ - 7 - (2-フルオロベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 201)

実施例 1 と同様な方法で o-フルオロベンジルブロミドを用いて化合物 201 を白色固体として得た。

収率：44 %

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.14 (brs, 2H), 7.92 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.60 (ddd, J=1.6Hz, 7.9Hz, 7.9Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.13-7.25 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.71 (dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 4.42 (s, 2H)

Mass (m/z): 343 ((M+2)⁺), 342 ((M+1)⁺), 341 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3172, 1646, 1591, 1540, 1355, 746

融点：178-179 °C

実施例 202

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (3-メチルベンジルチオ) [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 202)

実施例 1 と同様な方法で m-メチルベンジルブロミドを用いて化合物 202 を白色固体として得た。

収率：49 %

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.11 (brs, 2H), 7.92 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.15 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (dd, J=1.6Hz, 3.3Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)

Mass (m/z): 339 ((M+2)⁺), 338 ((M+1)⁺), 337 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3124, 1664, 1587, 1351, 752

融点：182-183 °C

実施例 203

5 - アミノ - 7 - (2, 6-ジクロロベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 203)

実施例 178 と同様な方法で 2, 6-ジクロロベンジルブロミドを用いて化合物 20

3を白色固体として得た。

収率：41 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.17 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.38 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.66 (s, 2H)

Mass (m/z): 395 ($(M+4)^+$), 394 ($(M+3)^+$), 393 ($(M+2)^+$), 392 ($(M+1)^+$), 391 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1645, 1608, 1327, 995, 785

融点：195-196 $^{\circ}\text{C}$

実施例 204

5 - アミノ - 7 - (2,6-ジフルオロベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1,2,4] トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 204)

実施例 178と同様な方法で2,6-ジフルオロベンジルプロミドを用いて化合物204を得た。

収率：42 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.12 (brs, 2H), 7.92 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.43 (tt, $J=7.8\text{Hz}$, 7.9Hz, 1H), 7.18 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.45 (s, 2H)

Mass (m/z): 361 ($(M+2)^+$), 360 ($(M+1)^+$), 359 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1645, 1623, 1356, 1327, 996, 785

融点：168-169 $^{\circ}\text{C}$

実施例 205

5 - アミノ - 7 - (2-アントリルメチルベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1,2,4] トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 205)

実施例 178と同様な方法で9-アントリルメチルクロリドを用いて化合物205を黄色固体として得た。

収率：45 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.64 (s, 1H), 8.43 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 8.23 (brs, 2H), 8.13 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=6.6\text{Hz}$, 8.9Hz, 2H), 7.55 (dd, $J=6.6\text{Hz}$, 8.6Hz, 2H), 7.20 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.73 (dd,

J=2.0Hz, 3.7Hz, 1H), 5.47(s, 2H)

Mass (m/z): 425((M+2)⁺), 424((M+1)⁺), 423(M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3047, 1670, 1646, 1589, 1147, 790, 750

融点: 195-196 °C

実施例 206

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4-トリフルオロメチルベンジルチオ)

[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 206)

実施例 178と同様な方法で p-トリフルオロメチルベンジルブロミドを用いて化合物 206を白色固体として得た。

収率: 48 %

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.15(brs, 2H), 7.92(d, J=1.6Hz, 1H), 7.73(d, J=8.6Hz, 2H), 7.69(d, J=8.6Hz, 2H), 7.15(d, J=3.3Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 6.71(dd, J=1.6Hz, 3.3Hz, 1H), 4.50(s, 2H)

Mass (m/z): 393((M+2)⁺), 392((M+1)⁺), 391(M⁺), 359, 357

IR (KBr, cm⁻¹): 3112, 1668, 1592, 1550, 1335, 1109, 1070

融点: 236-237 °C

実施例 207

5 - アミノ - 7 - (4-ベンジルオキシベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル)

[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 207)

実施例 178と同様な方法で p-ベンジルオキシベンジルブロミドを用いて化合物 207を白色固体として得た。

収率: 62 %。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.10(brs, 2H), 7.91(d, J=2.0Hz, 1H), 7.31-7.45(m, 7H), 7.15(d, J=3.6Hz, 1H), 6.96(d, J=8.5Hz, 2H), 6.80(s, 1H), 6.71(dd, J=2.0Hz, 3.6Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 4.33(s, 2H)

Mass (m/z): 430(M⁺+2), 429(M⁺+1), 397(M⁺), 396

IR (KBr, cm⁻¹): 3101, 1651, 1602, 1540, 1508, 1248, 737

融点: 183-184 °C

実施例 208

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4-イソプロピルベンジルチオ) [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 208)

実施例 178 と同様な方法で p-イソプロピルベンジルブロミドを用いて化合物 208 を白色固体として得た。

収率: 54 %

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.10 (brs, 2H), 7.91 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.15 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (dd, J=1.6Hz, 3.3Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.85 (sep, J=6.6Hz, 1H), 1.17 (d, J=6.6Hz, 6H)

Mass (m/z): 367((M+2)⁺), 366((M+1)⁺), 365(M⁺), 333, 332

IR (KBr, cm⁻¹): 3174, 1659, 1600, 1535, 1217, 931, 748

融点: 201-202 °C

実施例 209

5 - アミノ - 7 - (4-エチルベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 209)

実施例 178 と同様な方法で p-エチルベンジルブロミドを用いて化合物 209 を白色固体として得た。

収率: 39 %

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.10 (brs, 2H), 7.91 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.15 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (dd, J=1.6Hz, 3.3Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.58 (sep, J=7.6Hz, 2H), 1.15 (t, J=6.6Hz, 3H)

Mass (m/z): 353((M+2)⁺), 352((M+1)⁺), 351(M⁺), 319, 318

IR (KBr, cm⁻¹): 3172, 1660, 1603, 1550, 1215, 748

融点: 221-222 °C

実施例 210

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (4-フェニルベンジルチオ) [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 210)

実施例 178 と同様な方法で p-フェニルベンジルブロミドを用いて化合物 210

を白色固体として得た。

収率：46 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.13 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.45 (dd, $J=6.9$, 7.9Hz, 2H), 7.35 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 4.45 (s, 2H)

Mass (m/z): 401 ($(M+2)^+$), 400 ($(M+1)^+$), 365 (M^+), 399, 367, 366

IR (KBr, cm^{-1}): 3168, 1666, 1600, 1639, 1599, 1570, 1550, 1356, 1325, 750

融点：235-236 $^{\circ}\text{C}$

実施例 2 1 1

5 - アミノ - 7 - (4-ホルミルベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリ
アゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 2 1 1)

実施例 1 7 8 と同様な方法で p-ホルミルベンジルブロミドを用いて化合物 2 1 1 を白色固体として得た。

収率：65 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.97 (s, 1H), 8.16 (brs, 2H), 7.92 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.72 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.50 (s, 2H)

Mass (m/z): 353 ($(M+2)^+$), 352 ($(M+1)^+$), 351 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3122, 1686, 1654, 1594, 1558, 781

融点：142-144 $^{\circ}\text{C}$

実施例 2 1 2

5 - アミノ - 7 - (3-ホルミルベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4]トリ
アゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 2 1 2)

実施例 1 7 8 と同様な方法で m-ホルミルベンジルブロミドを用いて化合物 2 1 2 を白色固体として得た。

収率：36 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 10.00 (s, 1H), 8.13 (brs, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=8.1\text{Hz}$, 8.9Hz, 1H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H),

4.51 (s, 2H)

Mass (m/z): 353((M+2)⁺), 352((M+1)⁺), 351(M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3122, 1685, 1672, 1587, 1535, 1353, 1222, 781, 752

融点: 142-144 °C

実施例 213

5 - アミノ - 7 - (2-ホルミルベンジルチオ) - 2 - (2 - フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 213)

実施例 178 と同様な方法で o-ホルミルベンジルプロミドを用いて化合物 213 を白色固体として得た。

収率: 40 %

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 10.30 (s, 1H), 8.16 (brs, 2H), 7.91 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.89 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.3Hz, 7.6Hz, 1H), 7.52 (dd, J=6.6Hz, 7.3Hz, 1H), 7.15 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (dd, J=1.7Hz, 3.3Hz, 1H), 4.81 (s, 2H)

Mass (m/z): 352((M+1)⁺), 351(M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3155, 1695, 1647, 1592, 1356, 928, 736

融点: 196-197 °C

実施例 214

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (β-フェネチルチオ) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 214)

実施例 178 と同様な方法で β-フェネチルプロミドを用いて化合物 214 を白色固体として得た。

収率: 94 %

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.08 (brs, 2H), 7.92 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H), 7.17 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.71 (dd, J=2.0Hz, 3.3Hz, 1H), 3.36 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.97 (t, J=7.3Hz, 2H)

Mass (m/z): 338((M+1)⁺), 337(M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3112, 1670, 1585, 1548, 935, 734

融点: 174-175 °C

実施例 215

5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - 7 - (α -メチルベンジルチオ) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 215)

実施例 178 と同様な方法で α -メチルベンジルブロミドを用いて化合物 215 を白色固体として得た。

収率 : 71 %

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.08 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J=7.2$ Hz, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=1.7$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 4.98 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)

Mass (m/z): 339 ($(M+2)^+$), 338 ($(M+1)^+$), 337 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 3122, 1646, 1542

融点 : 192-193 $^{\circ}\text{C}$

実施例 216

7 - クロロ - 5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - フリル - 8 - メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 216)

4, 6 - ジクロロ - 5 - メチル - 2 - メチルチオピリミジンを用い参考例 19、次いで実施例 26 と同様にして標記化合物 216 (収率 : 41 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 6.60 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.17-6.83 (m, 3H), 6.57 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.40-6.30 (m, 1H), 4.71 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)

Mass (m/z): 399 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1629, 1614, 1575, 1506

融点 : 163.5-164.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 217

5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 - フリル - 8 - メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 217)

実施例 216 で得られる化合物 216、5.0 g (12.5 mmol) を用い実施例 30 と

同様にして標記化合物 217、2.76 g (収率: 89 %) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 6.63 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 6.06 (brs, 2H), 2.17 (s, 3H)

Mass (m/z): 249 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1677, 1668, 1591, 1581

融点: 124.5–126.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 217 で得られる化合物 217 を用い、実施例 61 と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 218

5 - アミノ - 2 - フリル - 8 - メチル - 7 - (4 - メチルピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 218)

収率: 70 % (茶色固体)

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.88 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (brs, 2H), 7.13 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=3.5\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 3.21–3.16 (m, 4H), 2.46–2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)

Mass (m/z): 313 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1646, 1591, 1556, 1322

融点: 192.5–193.0 $^{\circ}\text{C}$

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ 0.1i-PrOH 0.8EtOH 0.2 H_2O として

実測値 (%): C 56.87, H 6.67, N 26.80

計算値 (%): C 56.75, H 7.09, N 26.93

実施例 219

5 - アミノ - 2 - フリル - 8 - メチル - 7 - (4 - フェニルピペラジニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 219)

収率: 39 % (白色固体)

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.89 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.57 (brs, 2H), 7.24 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.81 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 3.38–3.25 (m, 8H), 2.78 (s, 3H)

Mass (m/z): 375 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1662, 1608, 1552, 1409

融点: 269.5-270.0 °C

元素分析 ; $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ 0.3 H_2O として

実測値 (%) : C 63.11, H 5.70, N 25.79

計算値 (%) : C 63.08, H 5.72, N 25.75

実施例 220

5 - アミノ - 7 - (4 - ペンジルピペラジニル) - 2 - フリル - 8 - メチル
[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 220)

収率: 80 % (淡茶色固体)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.88 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (brs, 2H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.11 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.25-3.19 (m, 4H), 2.56-2.49 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)

Mass (m/z): 389 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1652, 1648, 1600, 1558

融点: 217.5-219.0 °C

元素分析 ; $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ 0.1EtOH 1.6 H_2O として

実測値 (%) : C 60.14, H 6.04, N 22.99

計算値 (%) : C 60.21, H 6.39, N 23.18

実施例 221

5 - アミノ - 7 - (4 - (1 - ブトキシカルボニル)ピペラジニル) - 2 - フリル
- 8 - メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 221)

収率: 53 % (黄色固体)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.88 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.56 (brs, 2H), 7.14 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 3.51-3.40 (m, 4H), 3.18-3.08 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)

Mass (m/z): 399 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1700, 1654, 1594, 1558

融点: 223.5-224.0 °C

元素分析 ; $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3$ として

実測値 (%) : C 57.15, H 6.54, N 24.80

計算値 (%) : C 57.13, H 6.31, N 24.54

実施例 222

5 - アミノ - 2 - フリル - 7 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジニル) - 8 - メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 222)

収率 : 48 % (淡黄色固体)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.87 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (brs, 2H), 7.12 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=3.6\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 4H), 2.61-2.40 (m, 6H), 2.22 (s, 3H)

Mass (m/z) : 343 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1660, 1652, 1646, 1560

融点 : 209.5-210.0 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 ; $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.3\text{EtOH} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) : C 53.24, H 6.38, N 26.14

計算値 (%) : C 53.14, H 6.66, N 26.13

実施例 223

5 - アミノ - 2 - フリル - 7 - (4 - (2 - メトキシエチル)ピペラジニル) - 8 - メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 223)

収率 : 51 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.88 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (brs, 2H), 7.12 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 3.47 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 4H), 2.56-2.48 (m, 6H), 2.22 (s, 3H)

Mass (m/z) : 357 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1654, 1600, 1560, 1405

融点 : 218.5-219.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 224

5 - アミノ - 2 - フリル - 8 - メチル - 7 - ピペラジニル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン 塩酸塩 (化合物 224)

実施例 221 で得られる化合物 221、1.45 g (13.63 mmol) に 4M 塩酸-酢酸エチル 40 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。反応物にエーテル 100 ml を加え、析出し

た固体を濾取した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥させることにより標記化合物 224、1.25 g (収率：定量的) を茶色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 9.60 (brs, 2H), 7.97 (brs, 1H), 7.41 (brd, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 4H), 3.23-3.15 (m, 4H), 2.27 (s, 3H)

Mass (m/z): 299 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1672, 1629, 1619, 1564

融点: 232.0-234.0 $^{\circ}\text{C}$

実施例 225

5 - アミノ - 7 - ブチルチオ - 2 - フリル [1, 2, 4] ソロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 225)

実施例 29 で得られる化合物 29、700 mg (1.82 mmol) を 10 ml の DMF に溶解し、水硫化ナトリウム 440 mg (5.45 mmol) を加え 140 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌した。反応物を室温に戻し水 0.1 ml を加え、次いでよう化 *n*-ブチル 2.07 ml (18.2 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応物に水、クロロホルムを加え抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム) で主生成物を精製した。得られた主生成物を用い、実施例 30 と同様の操作を行うことにより標記化合物 225、260 mg (収率: 49 %) を淡茶色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.02 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=3.0\text{Hz}$, 1.0Hz, 1H), 3.08 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.63 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.44 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 0.92 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

Mass (m/z): 289 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1656, 1646, 1594, 1589, 1421

融点: 130.5-131.0 $^{\circ}\text{C}$

元素分析; $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$ 0.3EtOH として

実測値 (%): C 54.20, H 5.48, N 23.03

計算値 (%): C 53.87, H 5.59, N 23.10

4,6-ジクロロ-2-メチルチオピリミジンと対応する 4-プロモフェノールまたは 4-ヨードフェノール用い実施例 1 と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 226

7 - (4 - ブロモフェノキシ) - 5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - フリル - 8 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 226)

収率: 29 % (4工程) (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 9.12 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.93 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.72 (dd, J=3.3Hz, 1.0Hz, 1H), 6.56 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.35 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H)

Mass (m/z): 521 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1635, 1585, 1413

融点: 138.5-139.0 °C

実施例 227

5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - フリル - 7 - (4 - ヨードフェノキシ) - 8 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 227)

収率: 29 % (4工程) (淡黄色固体)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.71 (dd, J=6.9Hz, 2.3Hz, 2H), 7.58 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.17 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.94 (dd, J=6.9Hz, 2.3Hz, 2H), 6.84-6.80 (m, 3H), 6.56 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.26 (s, 3H), 4.58 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)

Mass (m/z): 569 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1608, 1596, 1513, 1411

融点: 74.5-80.0 °C

実施例 226、227 で得られる化合物を用い実施例 30 と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 228

5 - アミノ - 7 - (4 - ブロモフェノキシ) - 2 - フリル - 8 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 228)

収率: 95 % (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.19 (brs, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.9Hz, 1.0Hz, 2H), 7.18 (dd, J=6.9Hz, 1.0Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.70-6.73 (m, 1H), 6.34 (s,

1H)

Mass (m/z): 371 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1660, 1600, 1564, 1560, 1483

融点: 234.0-235.0 °C

元素分析; C₁₅H₁₀BrN₅O₂ として

実測値 (%): C 48.55, H 2.64, N 18.57

計算値 (%): C 48.41, H 2.71, N 18.82

実施例 229

5 - アミノ - 2 - フリル - 7 - (4 - ヨードフェノキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ
[1, 5-c] ピリミジン (化合物 229)

収率: 定量的 (白色固体)

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.17 (brs, 2H), 7.92 (t, J=0.7Hz, 1H), 7.75 (dd, J=6.6Hz, 2.0Hz, 2H), 7.16 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.03 (dd, J=6.9Hz, 2.0Hz, 2H), 6.71 (dd, J=3.6Hz, 2.0Hz, 1H), 6.34 (s, 1H)

Mass (m/z): 418 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 1672, 1602, 1565, 1226

融点: 234.5-236.0 °C

実施例 230

5 - アミノ - 2 - フリル - 7 - (4 - (2 - ピリジル) フェノキシ) [1, 2, 4] トリ
アゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 230)

実施例 228 で得られる化合物 228、500 mg (0.96 mmol) を DMF、10ml に溶解し、酸化銀 222 mg (0.96 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) 56 mg を加え 100 °C で 5 分間攪拌した。次いで 2-ピリジルトリブチルスズ 600 mg (1.63 mmol) を加え 100 °C でさらに 12 時間攪拌した。反応物を室温に戻し、フッ化アンモニウム水溶液を加え 1 時間攪拌したセライトを用い析出した固体を濾別した。濾液にクロロホルム、水を加え抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 2 %メタノール-クロロホルム) で精製しエタノールから再結晶することにより標記化合物 230、360mg (収率: 74 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3): 8.72–8.70 (m, 1H), 8.06 (dd, $J=6.6\text{Hz}$, 2.0Hz , 2H), 7.79–7.75 (m, 2H), 7.62 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.29–7.24 (m, 3H), 7.19 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz , 1H), 6.35 (s, 1H), 6.16 (brs, 2H)

Mass (m/z): 370 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1652, 1600, 1560, 1402

融点: 204.5–205.0 $^{\circ}\text{C}$

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O} \cdot 0.3\text{EtOH}$ として

実測値 (%): C 63.75, H 3.97, N 21.49

計算値 (%): C 63.80, H 4.21, N 21.67

実施例 231

5-アミノ-2-フリル-7-(4-(2-チアゾリル)フェノキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 231)

2-チアゾロトリブチルスズを用い実施例 230 と同様にして標記化合物 231 を得た。

収率: 25 % (白色固体)

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 9.14 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (brs, 2H), 7.92 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=6.6\text{Hz}$, 2.0Hz , 2H), 7.18 (dd, $J=6.6\text{Hz}$, 2.0Hz , 2H), 7.16 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=3.6\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 6.34 (s, 1H)

Mass (m/z): 376 (M^+)

IR (KBr, cm^{-1}): 1662, 1604, 1398, 1224

融点: 200.5–203.0 $^{\circ}\text{C}$

製剤例 1. 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

化合物 63	10 mg
乳糖	30 mg
馬鈴薯でんぷん	15 mg
ポリビニルアルコール	1.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

製剤例 2. カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を作製する。

化合物 6 3	10	mg
乳 糖	100	mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5	mg

これらを混合し、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 3. 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を作製する。

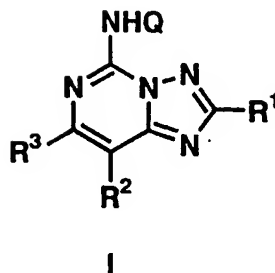
化合物 6 3	2	mg
精製ダイズ油	200	mg
精製卵黄レシチン	24	mg
注射用グリセリン	50	mg
注射用蒸留水	1.72	ml

産業上の利用可能性

本発明により、アデノシン A_{2A} 拮抗作用を有し、アデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症、またはうつ病）に対する治療または予防に有用な新規トリアゾロピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩が提供される。

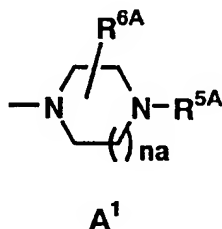
請求の範囲

(1) 一般式 (I)

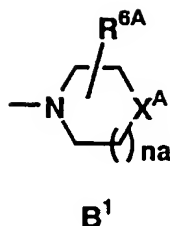


{式中、R¹は置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換芳香族複素環を表す。

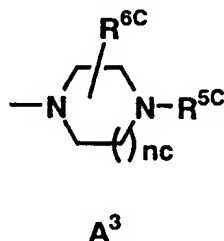
R²は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルカノイル、アロイル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換芳香族複素環、CHR^{4A}R^{4B}〔式中、R^{4A}は水素、ヒドロキシ、またはアリールを表し、R^{4B}はヒドロキシ、置換もしくは非置換アリールオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ホルミル、低級アルカノイル、ハロゲン、低級アルキルチオ、一般式 (A¹)



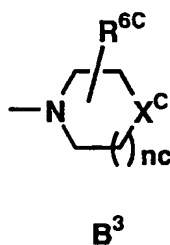
(式中、na は 0~3 の整数を表し、R^{5A}は水素、置換もしくは非置換低級アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換芳香族複素環、低級アルコシカルボニル、ホルミル、低級アルカノイル、アロイル、または置換もしくは非置換のアラルキルを表し、R^{6A}は水素、低級アルキル、ハロゲン、またはヒドロキシを表す。)、一般式 (B¹)



(式中、na および R^{6A}は前記と同義であり、X^Aはメチレン、酸素、硫黄、スルフィニル、またはスルホニルを表す。)、または NR^{7A}R^{8A} (式中、R^{7A} および R^{8A}は同一または異なって水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換芳香族複素環、置換もしくは非置換のアラルキル、アロイル、ホルミル、または低級アルカノイルを表す。)、ホルミル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、CONR^{9A}R^{9B} (式中、R^{9A}は水素または低級アルキルを表し、R^{9B}は水素、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換芳香族複素環、置換もしくは非置換のアラルキル、低級シクロアルキル、低級アルコキシ、または低級アルキルを表す。)、COA³ [A³は一般式 (A³)

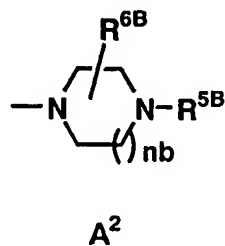


(式中、nc、R^{5C}、および R^{6C}は前記 na、R^{5A}、および R^{6A}とそれぞれ同義である。)、を表す。)、または COB³ [B³は一般式 (B³)

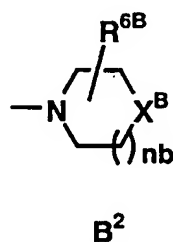


(式中、 nc 、 R^{6C} 、および X^C は前記 na 、 R^{5A} 、および X^A とそれぞれ同義である。) を表す。) を表す。

R^3 は水素、ハロゲン、 XR^{10} (式中、 X は O または S を表し、 R^{10} は置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換芳香族複素環、置換もしくは非置換のアラルキル、低級アルキル、またはヒドロキシ置換低級アルキルを表す。)、一般式 (A^2)



(式中、 nb 、 R^{5B} 、および R^{6B} は前記 na 、 R^{5A} 、および R^{6A} とそれぞれ同義である。)、一般式 (B^2)



(式中、 nb 、 R^{6B} 、および X^B は前記 na 、 R^{5A} 、および X^A とそれぞれ同義である。)、または $NR^{7B}R^{8B}$ (式中、 R^{7B} 、 R^{8B} は前記 R^{7A} および R^{8A} とそれぞれ同義である。) を表す。

Q は水素または 3,4-ジメトキシベンジルを表す。) で表される [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(2) Q が水素である請求項 1 記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(3) R^2 が CH_2R^{4B} である請求項 2 記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(4) R^1 が置換もしくは非置換芳香族複素環である請求項 2 記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(5) R^1 がフリルである請求項 2 記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(6) R^2 が水素である請求項 4 または 5 記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(7) R^3 が A^2 である請求項 6 記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(8) nb が 1 であり、 R^{6b} が水素である請求項 7 記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(9) R^{5b} がヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、置換もしくは非置換芳香族複素環、または置換もしくは非置換アラルキルである請求項 8 記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(10) R^3 が水素である請求項 4 または 5 記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(11) R^2 が低級アルカノイル、アロイル、 $CONR^9R^{9b}$ 、または COA^3 である請求項 10 記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

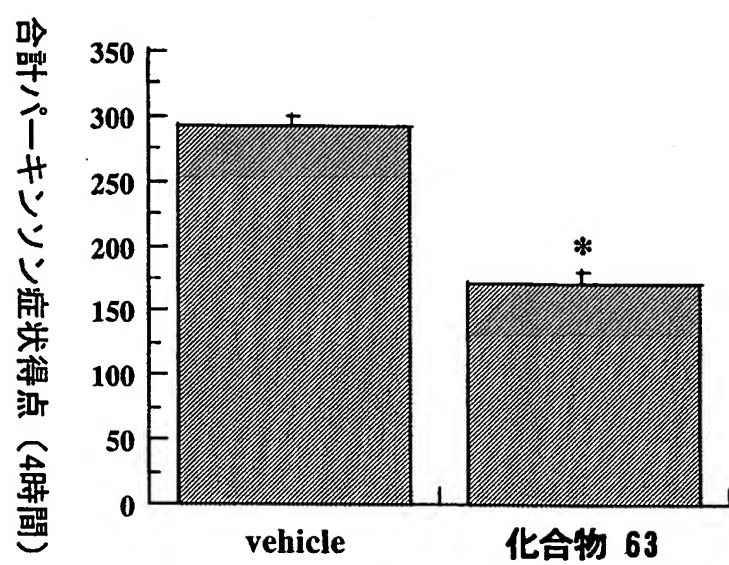


図 1

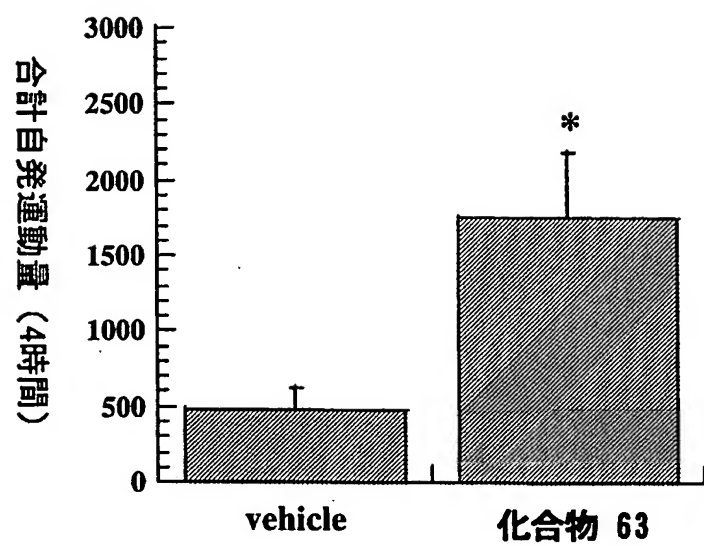


図 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01266

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D487/04 // A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D487/04 // A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 95/03806, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), February 9, 1995 (09. 02. 95) & EP, 666079, A	1-11
Y	JP, 60-13792, A (G.D. Searle & Co.), January 24, 1985 (24. 01. 85) & EP, 129247, A & US, 4483987, A	1-11
Y	JP, 1-500996, A (CIBA-Geigy AG.), April 6, 1989 (06. 04. 89) & EP, 263071, A & US, 4831013, A	1-11
Y	JP, 6-122685, A (Laboratoire U.P.S.A.), May 6, 1994 (06. 05. 94) & EP, 521768, A & US, 5217973, A	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
June 3, 1998 (03. 06. 98)

Date of mailing of the international search report
June 16, 1998 (16. 06. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/01266

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl[°] C07D487/04//A61K31/505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl[°] C07D487/04//A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 95/03806, A1 (協和醗酵工業株式会社)、9. 2 月. 1995 (09. 02. 95) & EP, 666079, A	1-11
Y	JP, 60-13792, A (ジー・デイ・サール・アンド・コンパニー)、24. 1月. 1985 (24. 01. 85) & EP, 129247, A&US, 4483987, A	1-11
Y	JP, 1-500996, A (チバーガイギー アクチエンゲゼルシャフト)、6. 4月. 1989 (06. 04. 89) & EP, 263071, A&US, 4831013, A	1-11
Y	JP, 6-122685, A (ラボラトワール ウー ペー エスアー)、6. 5月. 1994 (06. 05. 94) & EP, 521768, A&US, 5217973, A	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 06. 98

国際調査報告の発送日

16.06.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 肇 博

4C

7019

電話番号 03-3581-1101 内線 3452